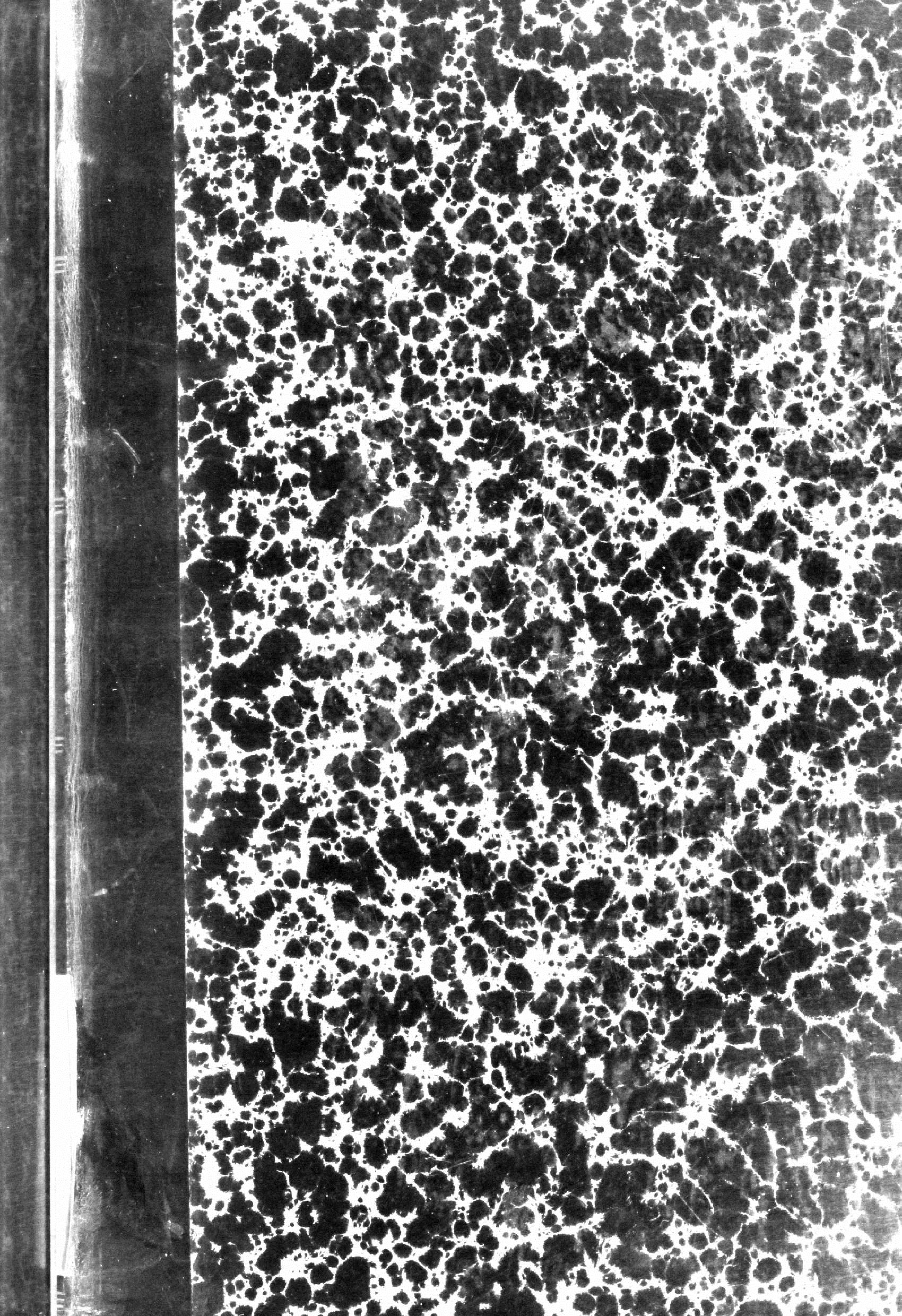



CARTOLERIA E LIBRERIA
GASTALDI
DI A. DIENA
TORINO
Via Berthollet

IL

POLICLINICO

PERIODICO DI MEDICINA, CHIRURGIA E IGIENE

DIRETTO DAI PROFESSORI

GUIDO BACCELLI
DIRETTORE
DELLA R. CLINICA MEDICA DI ROMA

FRANCESCO DURANTE
DIRETTORE
DEL R. ISTITUTO CHIRURGICO DI ROMA



SEZIONE MEDICA

Volume VIII — Anno 1901

ROMA
SOCIETÀ EDITRICE DANTE ALIGHIERI
—
1901

Roma, 1901 — Tip. Nazionale di G. Bertero e C.

COLLABORATORI EFFETTIVI

SEZIONE MEDICA

Volume VIII.

S. E. il prof. **Guido Baccelli**, Direttore dell'Istituto di Clinica medica della R. Università di Roma. *Pag.* 241.

ASCARELLI dott. ATTILIO, Laboratorio di patologia generale dell' Università di Roma. *Pag.* 183.

BENVENUTI dott. EZIO, Assistente nella Clinica medica generale della R. Università di Pisa. *Pag.* 379, 580.

BIFFI dott. UGO, Assistente nell'Istituto di Igiene della R. Università di Bologna. *Pag.* 299.

BIGNAMI dott. AMICO, Professore di patologia generale nella R. Università di Roma. *Pag.* 330.

CAPOGROSSI dott. ACHILLE, Aiuto medico negli Ospedali di Roma. *Pag.* 560, 597.

CAVAZZA ERNESTO, Ospedale di S. Giovanni in Roma. *Pag.* 503.

DIONISI dott. ANTONIO, Aiuto nell'Istituto di anatomia patologica della R. Università di Roma. *Pag.* 253.

FIOCCA dott. RUFINO. *Pag.* 477.

FORNARIO prof. dott. G. *Pag.* 418, 523, 569, 616.

GALLI dott. P., Laboratorio dell'Ospedale civile di Faenza. *Pag.* 309.

GAVAZZENI dott. SILVIO, Istituto di anatomia patologica della R. Università di Torino. *Pag.* 587.

GIACOMELLI dott. GIUSEPPE, Istituto di anatomia patologica della R. Università di Pisa. *Pag.* 121, 145, 385, 585.

GRASSI prof. G. B., Professore di anatomia comparata nella R. Università di Roma. *Pag.* 284.

GUIZZETTI dott. PIETRO, Professore di anatomia patologica della R. Università di Parma. *Pag.* 48, 156, 228.

LICCI dott. P., Assistente nell'Istituto di Clinica medica della R. Università di Genova. *Pag.* 341, 400.

LO MONACO dott. DOMENICO, 1° aiuto nell'Istituto fisiologico della R. Università di Roma. *Pag.* 97, 356.

LONGO dott. A., Assistente nella Clinica pediatrica della R. Università di Roma. *Pagina* 70.

MARIANI dott. FILIBERTO, 1° aiuto e libero docente di patologia speciale medica nell'Istituto di Clinica medica della R. Università di Bologna. *Pag.* 21, 441.

MARINO dott. F., Istituto d'Igiene della R. Università di Roma. *Pag.* 92.

MARIOTTI-BIANCHI dott. G. B. (Ospedale militare di Roma). *Pag.* 464, 487.

PANICHI dott. LUIGI, Aiuto nell'Istituto di patologia generale della R. Università di Bologna. *Pag.* 97, 266, 356.

PATELLA prof. V., Direttore della R. Clinica medica generale dell'Università di Siena. *Pag.* 536.

REM-PICCI dott. GIACOMO, Professore di chimica e microscopia clinica nell'Istituto di Clinica medica della R. Università di Roma. *Pag.* 389.

ROSS RONALD. *Pag.* 274.

SCHUPFER prof. FERRUCCIO, docente di patologia speciale medica e di neuropatologia nell'Istituto di Clinica medica della R. Università di Roma. *Pag.* 1, 104, 193.

SPOLVERINI dott. L. M., Assistente nella Clinica pediatrica della R. Università di Roma e aiuto medico negli Ospedali di Roma. *Pag.* 289, 364.

INDICE ALFABETICO DEI LAVORI PUBBLICATI

SEZIONE MEDICA

Volume VIII.

Anno VIII. Roma, gennaio 1901 Vol. VIII-M. (fasc. 1 e 2).

IL POLICLINICO

SEZIONE MEDICA

DIRETTA DAL

Prof. GUIDO BACCELLI

Direttore della Regia Clinica medica di Roma

SOMMARIO.

I.

ISTITUTO DI CLINICA MEDICA DELLA R. UNIVERSITÀ DI ROMA
SCUOLA DI NEUROPATOLOGIA, diretta dal prof. G. MINGAZZINI

Sulle mioclonie

Studio clinico del Prof. Dott. FERRUCCIO SCHUPFER
Docente di patologia medica, Aiuto di Clinica.

Il Friedreich (1) nel 1881 pubblicò il caso di un individuo di 50 anni tubercoloso, senza eredità neuropatica, il quale, durante il riposo, ma giammai durante il lavoro, ogni tanto aveva senso di dolenzia e di stiramento alle braccia ed alle gambe. Un giorno ebbe una forte paura, e dopo due settimane presentò contrazioni cloniche bilaterali nei muscoli *biceps* e *triceps brachii*, nei muscoli *supinatores longi*, nei vasti interni ed esterni, nel *rectus femoris*, nel *semitendinosus*, negli adduttori e nei bicipiti femorali. Le contrazioni colpivano la totalità di detti muscoli, generalmente senza provocare effetto locomotorio, e solo raramente determinando una leggera flessione del braccio, od una supinazione della mano.

Le contrazioni erano aritmiche e varie d'intensità: ora era colpito un muscolo, ora un altro, ora più d'uno contemporaneamente. Il numero delle scosse nel riposo era di 10-20 ogni minuto, nei momenti di eccitazione 40-50. La loro frequenza andava di pari passo colla intensità, ed il loro massimo si aveva nel riposo, specie di sera. Nel sonno le contrazioni cessavano; però, tanto durante il

sonno quanto nella veglia, si avevano ogni tanto delle contrazioni improvvise e dolorose, che facevano flettere le gambe sul bacino, e che erano poi seguite dalle clonie nei muscoli surricordati. Le scosse cessavano nei movimenti volontari; però, se si metteva il malato in piedi, esse perduravano ancora nei muscoli delle coscie, per cessare solo quando l'infermo camminava. Talora per 1″-2″ si aveva tetano doloroso. La forza muscolare era normale, e così pure la coordinazione, la reazione elettrica e la eccitabilità muscolare diretta. L'aria fredda, il massaggio, la pressione, il solletico alla pianta dei piedi aumentavano la frequenza e la intensità delle scosse cloniche. I riflessi patellari erano esageratissimi, specie a destra; le pupille, un po' ristrette, presentavano riflessi normali. Non esistevano disturbi vasomotori, nè secretori; la sensibilità, il senso muscolare e lo stato psichico erano normali.

Colla galvanizzazione le clonie in pochi giorni migliorarono e poi scomparvero, ed anche i riflessi patellari diminuirono d'intensità.

Il Friedreich considerò questa forma come una nevrosi da paura, determinata da uno stato di aumentata eccitabilità dei gruppi delle cellule delle corna anteriori, e la denominò *paramyoklonus multiplex*.

Il malato morì dopo due anni per tubercolosi polmonare; ma nel frattempo fu per due volte sotto l'osservazione prolungata dello Schultze (2), perchè le contrazioni erano ritornate nella forma primitiva; ed anzi di quando in quando ad esse si erano aggiunte contrazioni dolorose ai muscoli delle coscie. Pochi giorni avanti la morte le clonie cessarono; ma poco prima dell'esito finale ritornarono ancora una volta. L'esame microscopico dei muscoli e del midollo spinale, praticato dal prof. Schultze, diede un esito completamente negativo. L'esame dei nervi periferici e del cervello pare non sia stato fatto (*).

Dopo la pubblicazione del Friedreich furono da vari autori resi noti molti altri casi di paramioclono multiplo, più o meno simili a quello suddescritto; ma il modo con cui questi autori interpretarono la patogenesi del fenomeno fu molto vario.

Il Remak (3) nel 1884 sostenne non esistere una linea netta di demarcazione fra paramioclono, corea elettrica, malattie dei tics e tic, perchè tutte queste forme morbose si fondono insensibilmente le une nelle altre.

Il Popow (4) nel 1886 pose la sede della malattia nei muscoli.

Il Rubino (5) nel 1887 ritenne che le coree sintomatiche, i tics convulsivi, l'atetosi, la tetania, il paramioclono, ecc., non sono che varietà di una eccitabilità riflessa esagerata della sostanza grigia, o delle fibre nervose motrici. In queste varie forme morbose le diversità si ridurrebbero a questione di grado e di forma. Il movimento abnorme ora è coordinato, ora no, ora è ritmico, ora irregolare, talora subisce l'influenza della volontà o delle cause psichiche, talora vi si sottrae; ma in fondo non è che un movimento abnorme. Varierà l'alterazione primaria, varierà la sede in cui questa si avvera; ma l'elemento fonda-

(*) Abbiamo riportato qui in riassunto il caso del Friedreich, perchè molte volte esso viene citato con molte inesattezze, le quali danno poi luogo a false interpretazioni.

mentale sarà sempre un disturbo dei centri grigi, o delle fibre motrici in questo o in quel punto del loro percorso, il quale ora si rivela con movimenti coreici disordinati, ora con spasmi clonico atetosici, ora con spasmi tonici-tetaniaci, ora con spasmi clonici molteplici, ecc.

Il Seeligmüller (6) nel 1887 identificò il paramioclono colla corea elettrica.

Il Marina (7) nel 1888 sostenne non potersi il paramioclono distinguere dai tics convulsivi, nè dalla corea elettrica.

Il Faldella (8) nel 1888 ammise come probabile la natura isterica del paramioclono, e pubblicò un caso che segnava il passaggio fra paramioclono e malattia dei tics.

Il Möbius (9) parimente nel 1888 disse essere difficile distinguere le mioclonie dalle isterie, in quanto nelle contrazioni fulminee del paramioclono è difficile il dire quale muscolo prenda parte alle contrazioni, e spesso nelle isteriche si vedono contrazioni che apparentemente colpiscono un solo muscolo, e contrazioni fibrillari e fascicolari. Egli per distinguere l'una forma dall'altra dà maggior peso al modo di essere, al decorso ed ai fenomeni concomitanti, per esempio, alla mancanza di certi disturbi, che non alla forma delle contrazioni. Per quel che riguarda la corea cronica, egli ritiene non vi sia differenza fondamentale colle mioclonie: in ambedue si ha una malattia inguaribile, i cui sintomi principali sono: movimenti a scatto senza paralisi, nè disturbi della sensibilità; ma che talora sono associati ad accessi epilettiformi, e che si sviluppano su fondo degenerato fin dalla nascita. Nella corea si hanno disturbi psichici: l'avvenire dirà se essi si presentano anche nelle mioclonie. Secondo lui, le mioclonie sono di origine corticale, e tanto esse, quanto le malattie dei tics, i tics e l'atetosi primaria, appartengono a forme di corea.

Il Bechterew (10) nel 1888 riguardò il paramioclono come una malattia a sè, ben distinta dai tics.

Lo Ziehen (11) invece nello stesso anno tendeva a raggruppare il paramioclono, la corea elettrica, i tics convulsivi ed il tremore essenziale. Egli ricordava inoltre come negli epilettici il semplice tremore muscolare faccia talora passaggio in una contrazione clonica ritmica od aritmica, con discreta ampiezza di escursione, e come, anche senza che preceda il tremore, si possano avere negli epilettici accessi mioclonici molto generali, che si distinguono da quelli epilettici tipici per la mancanza della perdita della coscienza e dell'elemento tonico.

Talora poi nell'epilessia, dopo lo stadio tonico o clonico dell'accesso, si ha un monoclono più breve, spinale, ritmico, simmetrico, che dura pochi minuti.

Lo Strümpell (12) sostenne non potersi nettamente separare dall'isteria la malattia dei tics; essendo ambedue le malattie intimamente fra loro legate, e facilmente passando l'una nell'altra. Anche il paramioclono sarebbe, secondo lui, una forma particolare, non molto rara, d'isteria.

L'Unverricht (13) nel 1891 pubblicò una completa monografia su questo argomento, e rese noti cinque casi di paramioclono, osservati nella stessa famiglia, ed associati a convulsioni epilettiformi. Secondo lui la caratteristica vera del paramioclono sarebbe quella di presentare delle contrazioni in muscoli che non agi-

scono sinergicamente; del resto il quadro sarebbe con poche variazioni simile a quello descritto dal Friedreich. Egli crede che la mioclonia sia una malattia a sè, la quale si distinguerebbe dalla corea, dalla corea elettrica, dal tic convulsivo, dalla *maladie des tics*, dall'isterismo, dalle nevrosi professionali, dalla tetanilla e dal tremore convulsivo. Passando poi in rivista i casi fino allora pubblicati egli li divise in cinque gruppi:

1° Casi tipici, e tra questi pone anche quelli famigliari associati a convulsioni epilettiformi;

2° Casi che hanno i caratteri stabiliti dal Friedreich; ma che fanno transazione ad altre nevrosi, con cui hanno dei caratteri comuni;

3° Casi che, presentando delle azioni muscolari disordinate, devono appartenere piuttosto alla corea;

4° Casi di natura isterica;

5° Casi che non hanno alcuna analogia col paramioclono.

L'Unverricht combatte poi la denominazione di nevrosi da paura stabilita dal Friedreich, in quanto nei suoi casi la malattia era congenita e famigliare. Parlando poi della sede della lesione, esclude la teoria muscolare e quella cerebrale ed ammette la teoria spinale. Per spiegare però le convulsioni epilettiche che si avevano nel suo caso, egli ammette una eccitabilità patologica anche dei gangli corticali. Secondo lui gli accessi epilettici sarebbero complicazioni accidentali.

Il Massalongo (14) nel 1892 disse che la corea elettrica è una varietà del paramioclono e delle mioclonie in generale, e pubblicò casi di mioclonie, in cui vi era relazione fra intensità dei disturbi dispeptici e durata dei parossismi convulsivi.

Egli mise avanti l'idea dell'origine gastrica di queste mioclonie, e corroborò questa sua ipotesi col fatto che il tartaro stibiato, dato a dose vomitiva, è, secondo il Berzeron ed altri, un mezzo specifico della corea elettrica. Secondo lui, non sempre le mioclonie sono l'espressione di disturbi funzionali del sistema nervoso; ma esisterebbe una varietà di mioclonia a scosse improvvise, violenti, fulminee, detta per questo corea elettrica, la quale sarebbe sostenuta da disturbi gastrici, e quindi avrebbe un'origine tossica.

Il Weiss (15) nel 1894, riprendendo in esame i vari casi di paramioclono fino allora pubblicati, mise in evidenza i caratteri isterici che in molti di essi si riscontrano: dimostrò come alcuni appartengano alle coree, alla *maladie des tics*, altri all'epilessia, ma come alcuni debbano costituire una vera forma a sè simile a quella descritta dal Friedreich, cui per conseguenza spetterebbe una individualità propria.

Il Bregmann (16) nel 1895 disse che il mioclono può esistere in molte malattie; ma che tanto nei casi in cui è associato alla nevrastenia, a varie psicosi, ecc., quanto in quelli semplici, esso, purchè risponda al tipo del Friedreich, deve essere riguardato come una nevrosi indipendente, e non come un sintomo della malattia alla quale si trova combinato. Quindi le espressioni di mioclono epilettico, isterico, nevrastenico, ecc., sarebbero erronee.

L'Unverricht (17) nel 1895, pubblicando altri casi di mioclonia associati a convulsioni epilettiche, fece osservare come in essi mancasse ogni stigmata isterica, e come la malattia progredisse senza remissioni e senza modificazioni del quadro morboso. Mancava anche ogni eredità neuropatica e la mioclonia era famigliare. Egli, contrariamente al Möbius, sostenne doversi distinguere nettamente le mioclonie dalle coree croniche, dalle atetosi, dai tics generalizzati e dalle *maladies des tics*. Tutte queste forme morbose appartengono ad un gruppo morboso unico; ma il carattere delle mioclonie è di presentare contrazioni muscolari, le quali colpiscono muscoli che non si contraggono sinergicamente, e che colla volontà non si riesce a far contrarre isolatamente. Egli ammette l'origine della corea nel cervello, quella della mioclonia nel midollo spinale.

Il Bresler (18) nel 1896 ricordò come il Russel Reynold, studiando i fenomeni motori che si avverano negli epilettici nel periodo interaccessuale, abbia riscontrato nel 75 per cento di essi dei tremori e delle contrazioni toniche e cloniche. Più frequentemente si hanno contrazioni cloniche, sia come contrazioni muscolari leggere, che passano inavvertite, sia come contrazioni diffuse a tutto il corpo. Esse sfuggono al controllo della volontà e non sono accompagnate da sensazioni subbiettive; si hanno più frequentemente nel sonno che nella veglia. Queste contrazioni si distinguono da quelle della meningite cronica e di altre lesioni del cervello perchè sono irregolari, rispetto al tempo di loro comparsa, e variabili rispetto alle parti del corpo che colpiscono. Il Bresler, pubblicando due casi simili a quelli dell'Unverricht, riguarda la malattia come una nevrosi epilettica di origine spinale.

Il Raymond (19) nel 1896 sostenne doversi il paramioclono distinguere dalla corea elettrica e dai tics, in quanto in queste due ultime malattie si ha spostamento degli arti e scosse a carattere espressivo; però egli ricorda come in molti casi si hanno, o contemporaneamente, o successivamente, fenomeni che ricordano il paramioclono, i tics, la corea elettrica, ecc., Tutte queste forme morbose sono, secondo lui, il prodotto della degenerazione, ed infatti tutte possono rivestire il carattere famigliare. Il paramioclono di Friedreich sarebbe l'anello di una catena di stati patologici, che si possono riunire sotto il nome di mioclonie, e tutti sono l'espressione o il prodotto dello stato di degenerazione. Il Raymond distingue nelle mioclonie:

1° il tremore fibrillare limitato a singoli fasci di un muscolo, e frequente nei nevrastenici;

2° il paramioclono multiplo e la corea fibrillare, con scosse convulsive, che agitano tutto un muscolo, ma senza effetto locomotore;

3° la corea elettrica ed i tics non dolorosi con convulsioni e movimenti coordinati;

4° la malattia dei tics con disturbi psichici.

Il Raymond ammette che il paramioclono non sia di origine spinale; ma bensì di origine corticale. Secondo lui le mioclonie non sono manifestazioni della nevrastenia e dell'isteria, perchè si osservano in persone che non presentano

alcuna stigmata isterica o nevrastenica. Possono coesistere coll'isteria; ma ambedue dipendono dallo stato di degenerazione.

Secondo il Lugaro (20), nella mioclonia si ha uno stato abnorme degli elementi nervosi, determinato, ora da una disposizione congenita (mioclonia famigliare) ora da uno speciale disturbo dinamico, legato all'esistenza di una nevrosi (isteria, epilessia, nevrastenia), ora dall'azione di elementi abnormi (intossicazioni croniche, infezioni, delirio acuto), ora da alterazioni dinamiche, da affezioni organiche di elementi nervosi (tabe, sclerosi disseminata, ecc.). Il Lugaro riguarda la mioclonia come espressione esterna dello stato neuroclonico dei neuroni motori; essa è un sintomo elementare la cui origine centrale va determinata volta per volta. Lo stato neuroclonico colpisce ora i protoneuroni motori delle cellule delle corna anteriori, ora gli elementi motori di second'ordine, ora gli elementi più elevati.

Il Böttinger (21), nel 1896 fece osservare come anche nell'isteria si possano avere contrazioni senza effetto locomotore, e ritenne che il caso del Friedreich e quelli simili appartengono all'isteria; altri invece apparterebbero alla nevrastenia o ad altre nevrosi. Però gli otto casi pubblicati dall'Unverricht nulla avrebbero a che fare coll'isteria, colla corea elettrica, coi tics convulsivi, colla *maladie des tics*; ma apparterebbero alla corea cronica progressiva, ed in essi sarebbe sospettabile una origine corticale.

Anche il Krewer (22), nel 1897 ritenne il paramioclono di origine corticale, e nei casi dell'Unverricht si avrebbe prima una determinata affezione della corteccia, la quale provocherebbe una irritazione di essa e l'accesso epilettico, che inizia la malattia; poi verrebbero piano piano prese dal processo le altre cellule gangliari, le quali si possono riguardare come organo centrale di ogni muscolo. Così si spiegherebbero le contrazioni cloniche di singole parti di un muscolo, i rapporti delle clonie cogli accessi convulsivi, e l'influenza su esse di diverse emozioni.

Nel 1898 il Bechterew (23), nel pubblicare un caso simile a quelli dell'Unverricht, ritenne che l'accesso epilettico fosse accompagnato da congestione cerebrale, determinata da uno spasmo generale vasomotorio, e che questa congestione determinasse una alterazione nella nutrizione delle cellule cerebrali. In alcuni casi questa alterazione diverrebbe permanente, specie nella corteccia, e nelle meningi, e darebbe origine a convulsioni coreiche più o meno durature. Corrispondentemente al progressivo aumento della eccitabilità corticale, che precede l'accesso, anche le contrazioni cloniche aumentano d'intensità, mentre dopo l'accesso, quando cioè lo stato irritativo della corteccia cessa fino a un certo grado, possono anche le clonie attenuarsi o cessare per un certo tempo.

Lo Schultze (24), nel 1898 sostenne che, se è vero che molti casi di paramioclono sono di natura isterica, invece quello del Friedreich non lo è, e le mioclonie dell'Unverricht non si distinguono dalla corea cronica progressiva. Il paramioclono invece non si potrebbe confondere colla corea; ma avrebbe maggior somiglianza coi tics convulsivi e colle miochimie. La corea elettrica di Henoch non sarebbe che un alto grado di paramioclono.

L'Oppenheim (25), non crede tutte le mioclonie di natura isterica: i casi dell'Unverricht, per esempio, hanno relazione coll'epilessia; in altri la malattia sorge sul terreno della degenerazione psichica: ma la forma non isterica della mioclonia costituisce una malattia indipendente, di cui i casi dell'Unverricht sono un tipo speciale.

Il Wollenberg (26), dice che i tentativi fatti finora per creare un quadro morboso indipendente della mioclonia sono poco soddisfacenti, perchè non si potè descrivere una immagine veramente precisa e distinta della malattia. I casi finora pubblicati non sono sufficientemente chiariti per rispetto alla eziologia, al corso, all'esito ed anatomia patologica, nè concordano insieme in modo da far apparire giustificato di metterli tutti insieme. Di più la sintomatologia si limita alle contrazioni muscolari. Le contrazioni di singoli muscoli, o perfino di alcuni fasci muscolari, ch'è tratto essenziale della mioclonia, sono estremamente rare nella corea degenerativa, ma pur esistono anche in questa. Un gran numero di casi appartiene all'isterismo; ma ciò non può generalizzarsi. Nella maggioranza dei casi la così detta mioclonia sembra non essere che una forma speciale dei tics, che si sviluppa al pari di questi da una condizione degenerativa.

Lo Strümpell (27), dice che col termine di mioclonia furono confusi insieme processi morbosi del tutto diversi. Come paramioclono vero non ammette che quei casi in cui le contrazioni avvengono *rapidissime nei singoli muscoli*, senza visibile effetto motorio. Questo stato morboso è affine alla corea elettrica ed ai tics; ma un gran numero di casi spetta all'isteria. La forma dell'Unverricht è distinta perchè le contrazioni invadono anche i muscoli della lingua e dell'esofago, perchè è famigliare, perchè vi sono accessi epilettici. Nell'isterismo si osservano talora stati convulsivi, che si mostrano in modo clonico, o come singole contrazioni ora in un dominio muscolare, ora in un altro, talora attaccando gruppi muscolari simmetrici; ma essi non s'accompagnano con disordini della coscienza, cessano nel sonno e sono per lo più guaribili con una terapia psichica adatta. Fatti simili furono descritti come paramioclono o mioclonia, e ciò è errato.

Lo Jolly (28), dice che secondo lo Schultze la mioclonia rappresenterebbe un tic convulsivo localizzato in altri dominî muscolari. Ma lo spasmo facciale isolato è senza dubbio una malattia che può venire senza una base isterica, quantunque talora esso sia un fenomeno parziale dell'isterismo. Lo stesso, secondo lui, deve ritenersi per la mioclonia che con esso è connessa, e che per conseguenza si deve riguardare come una particolare forma convulsiva, talora limitata ad un punto, talora diffusa a tutto il corpo. Nulla può dirsi di preciso sulla sede dell'eccitazione, che deve considerarsi origine della contrazione. I casi dell'Unverricht non appartengono alla categoria del paramioclono.

Il Brush (29), riguarda le mioclonie come fenomeni isterici.

Il Risien Russel (30) nel 1899 la dice neurosi motoria, caratterizzata da contrazioni cloniche rapide, simili a scosse, d'ordinario in muscoli corrispondenti nei due lati del corpo. Secondo lui i casi dell'Unverricht non si devono separare da quello del Friedreich. Qualche caso osservato nelle isteriche non presenta differenze dal para-

mioclono. Secondo lui, se si vogliono attribuire all'isterismo solo quei movimenti spasmodici che possono riprodursi con uno sforzo della volontà, (il che a giudizio suo è l'unico punto esatto in questo argomento), allora la distinzione fra gli spasmi isterici e il paramioclono sarebbe evidente. L'isterismo può manifestarsi in modo più o meno simile a un mioclono; ma nulla è più contrario all'ipotesi isterica che l'associazione del mioclono coll'epilessia, e quindi il paramioclono vero non è di origine isterica.

Il Raymond (31), riguarda la mioclonia come una nevrosi; ma non come nevrosi autonoma, bensì come espressione *fragmentaire* dell'isteria, e, come questa, le diverse varietà di mioclonie debbono essere localizzate nella corteccia cerebrale. Egli assegna alla mioclonia la stessa prognosi, le stesse tendenze a scomparire spontaneamente e a recidivare come nell'isteria. Il trattamento terapeutico sarà lo stesso, e specie la suggestione allo stato di veglia, e la suggestione ipnotica.

Il Murri (32) in un suo studio pubblicato nel giugno 1900 sostiene che il paramioclono non ha un'esistenza distinta, e che non merita di esser preso dal pratico come punto di partenza per i suoi giudizi. Inoltre la distinzione dai tics, dalle coree, e perfino dall'atetosi, non è sempre netta. Molti autori ammettono varie specie morbose distinte; ma nessuna di queste particolarità sintomatiche significa, secondo lui, una differenza del meccanismo ignoto che genera la policlonia. L'illustre clinico di Bologna, il quale aveva in un altro lavoro dimostrato che un processo morboso della zona rolandica può dar origine a fenomeni simili a quelli del paramioclono, ora, avendo avuto l'occasione di praticare la sezione di un caso di paramioclono quasi genuino, viene alla conclusione che anche in questo la sindrome morbosa è data da lesioni delle zone rolandiche. Egli però ammette che, oltre alle policlonie con alterazioni anatomiche, esista anche un paramioclono essenziale, e per conseguenza il paramioclono, unico per sede, sarebbe multiplo per natura.

Se un individuo proviene da persone degenerate o da alcoolisti, se presenta convulsioni epilettiche, se tra il paramioclono e l'accesso convulsivo corrono delle relazioni, se il bromo influisce sulla policlonia, il Murri ammette una policlonia epilettica. Se in altri individui preesistono cause infettive, o tossiche, o traumatiche, o quali che sieno, onde fosse seguìta una meningite cronica rolandica, oppure un'arterite e periarterite con focolai degenerativi miliarici, oppure delle microencefaliti diffuse, è giusto dire che c'è un paramioclono da meningite, uno da periarterite, uno da microencefalite. E se in altri casi vi sarà predisposizione all'isterismo, presenza di fenomeni isterici e guarigione cogli antisterici, colla suggestione, colle influenze morali, bisognerà dire che c'è un paramioclono isterico, o (ch'è lo stesso) che fra i sintomi della nevrosi isterica c'è anche la policlonia. Che se occorrono casi, in cui non sia possibile ammettere che la mutazione clonogena della zona rolandica si ricolleghi ai processi materiali dai quali risultano l'epilessia essenziale, l'isterismo, la meningite, la microencefalite diffusa, le degenerazioni miliariche multiple, in allora si avrà un paramioclono essenziale. Certamente adunque le mioclonie non sono tutte di natura

isterica, ed a conferma di questa affermazione egli riporta due casi in cui, specie nel secondo, la natura isterica non si poteva in alcun modo ammettere. Egli ritiene che fino a prova contraria si debbono riguardare come isteriche tutte quelle forme che si presentano in isterici; e combatte l'asserzione del Möbius, dello Strümpell e del Risien Russel, secondo cui nell'isteria non si potrebbero avere contrazioni isolate di un muscolo, che nella vita normale non si avverano.

Infatti il Murri fa osservare che nella vita normale il potere di isolare mediante l'inibizione può giungere a gradi altissimi, e che nelle isteriche questo potere può esser esaltato, potendosi avere p. es. una midriasi isterica unilaterale, un nistagmo isterico, una diplopia isterica monoculare, ecc. Egli dimostra anche che il fatto della contrazione isolata di un muscolo non è contrario all'origine corticale delle policlomie, perchè, se è vero che la volontà, o lo stimolo elettrico applicato sulla corteccia, non suscitano contrazioni isolate, ma movimenti complessi, si deve pensare che una alterazione anatomica o neurotica può distruggere le mutue relazioni degli elementi corticali fra loro.

Da che dipende tanta varietà di opinioni?

Esiste veramente una forma morbosa speciale alla quale si debba dare il nome di paramioclono; o si devono riguardare tutte le mioclonie come un sintomo che può esser comune a molte malattie?

Una delle ragioni che mantiene la confusione in questa materia è la varietà nella sintomatologia, che i diversi autori attribuiscono al paramioclono, ed il fatto che molte forme morbose, descritte come tali, appartengono invece ad altre malattie.

I casi che ci fu dato raccogliere nella letteratura sono 142, così distribuiti in ordine cronologico:

Friedreich (1) un caso, Löwenfeld (33) un caso, Ewald (34) 2 casi, Silvestrini (35) un caso, Remak (3) un caso, Seeligmüller (36) un caso, Bennet (37) un caso, Testi (38) un caso, Silvestrini (39) un caso, Marie (40) un caso, Brignone (41) un caso, Popow (4) 2 casi, Lembo (42) un caso, Francotte (43) un caso, Venturi (44) un caso, Spitzka (45) un caso, Silvestrini (46) un caso, Rubino (5) un caso, Homén (47) un caso, Kowalewski (48) un caso, Allen Starr (49) un caso, Seeligmüller (6) 2 casi, Rybalkin (50) un caso, Feletti (51) un caso, Moretti (52) un caso, Marina (7) due casi, Kny (53) due casi, Frank Fry (54) un caso, Faldella (8) un caso, Minkowski (55) un caso, Bechterew (10) un caso, Ziehen (11) due casi, Lemoine et Lemaire (56) un caso, Mossdorf (57) un caso, Melotti (58) un caso, Chauffard (59) un caso, Peiper (60) un caso, Bulay (61) un caso, Unverricht (13) cinque casi, Goldflam (62) due casi, Hoch (63) un caso, Lemoine (64) un caso, Tambroni e Pieraccini (65) un caso, Gucci (66) un caso, Krafft Ebing (67) un caso, Massalongo (14) due casi, Feinberg (68) tre casi, Erb (69) un caso, Weiss (15) sette casi, Schetalow (70) un caso, Koshewnikow (71) quattro casi, Placzek (72) un caso, Seppilli (73) tre casi, Bresler (18) due casi, Bregman (16) un caso, Unverricht (17) tre casi, Raymond (19) un caso, Lugaro (20) un caso, Hösslin (74) un caso, Stembo (75) un caso, Hoffmann (76) un caso, Söldner

(77) un caso, Ferrannini (78) un caso, D'Allocco (79) dieciannove casi, Schütte (80) un caso, Krewer (22) un caso, Mazzuchetti e Gilardoni (81) un caso, Bechterew (23) un caso, Garnier et Santenoise (82) un caso, Gaupp (83) due casi, Brush (29) tre casi, Lundborg (84) dodici casi, Verga e Gonzales (85) tre casi, Feindel et Froussard (86) un caso, Raymond (31) un caso, Seppilli (87) due casi, Murri (32) tre casi.

Ora, se si esaminano tutti questi casi, si vede come solo pochi corrispondano al quadro datoci dal Friedreich. In alcuni la causa occasionale fu la paura, in altri un trauma, in altri una malattia infettiva, in altri l'esaurimento fisico, in altri non si trovò alcuna ragione apparente della comparsa della malattia.

Anche l'età fu molto varia oscillandosi fra i primi anni di vita e gli ultimi. In molti non si trova eredità neuropatica, in altri sì, in altri la malattia si presentò a carattere famigliare; generalmente i prodromi fecero difetto; ma in alcuni casi sono rammentate parestesie, dolori, ecc.

La sede delle contrazioni spasmodiche fu varia: la faccia spesso fu rispettata, altre volte le contrazioni colpirono solo gli arti inferiori, altre solo una metà del corpo, talora più vivamente un lato. La forma stessa di queste contrazioni non fu costante: nella maggior parte dei casi esse furono cloniche, ma talora anche toniche. Alcune volte erano estese ad interi gruppi muscolari, altre a singoli muscoli, altre furono fascicolari, altre fibrillari. Alcune volte colpivano i muscoli irregolarmente, altre volte successivamente, talora si presentavano ad accessi, altre volte in modo continuo, generalmente senza effetto locomotore; ma talora provocando ampi movimenti disordinati. Alcune volte sincrone dai due lati, altre no, per lo più aritmiche; ma qualche volta con ritmo regolare; talvolta frequenti, talaltra scarse di numero, talora dolorose, talaltra no. In generale cessavano nel sonno; ma in qualche caso persistevano. Il massaggio, la pressione, il solletico, il freddo, le eccitazioni psichiche per lo più aumentavano la frequenza ed il numero delle clonie; ma in qualche caso non ebbero alcun effetto. Così pure esse per lo più cessavano nei movimenti volontari, e la coordinazione non era disturbata; ma in altri casi si aveva il fatto opposto. La eccitabilità elettrica dei nervi e dei muscoli, che quasi costantemente fu normale, alcune volte invece si mostrò esagerata, ed altre volte si ebbero indizî di reazione degenerativa.

L'eccitabilità idiomuscolare si comportò variamente, e così pure la sensibilità lo stato psichico degli infermi e la forza muscolare.

I riflessi tendinei, e specialmente quelli patellari, furono quasi sempre esagerati, ma alcune volte deboli o mancanti. Il decorso fu vario, da tre giorni ad anni e diecine d'anni.

Alcune volte la malattia si presentò da sola altre volte associata all'epilessia, all'isteria, alla demenza o ad altre malattie del sistema nervoso. Alcuni malati guarirono in breve tempo in modo definitivo, in altri si ebbero frequenti recidive, altri morirono in un tempo più o meno breve con fenomeni vari.

L'efficacia dei vari rimedi fu anch'essa variabilissima.

Di fronte a questa enorme varietà di sintomi è certamente impossibile il

pensare di ricostruire un quadro morboso unico; chè sarebbero più gli ectipi che non i tipi.

Però, quando si tratta di stabilire il quadro clinico di una malattia nuova, è buona regola di cercar di eliminare tutti quei casi che in un modo qualunque possono rientrare in forme morbose già note, poichè in medicina, e specialmente in neuropatologia, è frequentissimo il riscontrare casi che formano il punto di passaggio da una forma morbosa ad un'altra, come anche non è difficile trovare combinazioni di due malattie nello stesso soggetto, le quali, variamente influenzandosi, rendono men chiara la loro particolare fisonomia sintomatologica.

Ciò che avvenne per altre malattie accadde anche per il paramioclono; e per conseguenza, prima di discutere sull'entità di questo, cercheremo di eliminare tutti i casi che, secondo noi, si possono far rientrare nel quadro di malattie già note; e ciò facciamo tanto più volentieri in quanto avendo potuto, meno poche eccezioni, consultare i casi sopra citati nel loro testo originale, crediamo che questo nostro lavoro sarà non solo utile a noi, ma anche a chiunque voglia occuparsi in seguito di questo argomento.

I. — *Casi di mioclonie che appartengono alla corea.*

Alcuni casi appartengono certamente alla corea. Così nei due dell' Ewald (34) la malattia si sviluppò senza cause apprezzabili, in donne di una certa età, nella famiglia delle quali esistevano individui affetti da una malattia simile alla loro. I movimenti consistevano in flessione ed estensione delle braccia e delle dita, rotazione delle coscie, flessione ed estensione delle gambe, ecc. Secondo l'Ewald questi casi non appartengono alla corea solo perchè le contrazioni aumentavano bensì sotto l'influenza di eccitazioni psichiche; ma cessavano nei movimenti intenzionali. Questo però non è un carattere differenziale sufficiente, ben sapendosi che anche nella corea degenerativa questo fatto avviene negli stadî non molto avanzati, in cui generalmente si osserva che i malati abbisognano di un certo tempo per incominciare un movimento; ma che, una volta incominciato, se non richiede una contrazione troppo lunga, viene compiuto senza notevoli disturbi.

Altri casi presentarono movimenti con carattere spiccatamente coreico; ma è difficile il dire se appartengano alla corea infettiva, od a quella degenerativa, o non piuttosto alla corea isterica od a forme a questa affini.

L'infermo del Testi (38) aveva degli spasmi accessuali, durante i quali assumeva le più strane e singolari movenze. Un accesso è così descritto: « la cavità orale si apre largamente e, contraendosi in modo diverso, la lingua ruota attorno alle pareti della cavità orale. Il capo è girato di lato ed obliquamente, per lo più a sinistra, mentre lo sguardo è rivolto a destra, la spalla si eleva, ed i muscoli del torace si contraggono violentemente, la colonna vertebrale si curva indietro e gira da un lato, cosicchè, finita la contrazione *tonica*, l'infermo ha fatto un movimento di semicerchio intorno al suo asse. Talora l'arto inferiore si solleva irrigidito, tal altra si ha uno spasmo saltatorio ». Vero è che a questi accessi seguivano contrazioni cloniche in varî muscoli, sia isolate, sia diffuse; ma esse,

per esempio, nel bicipite e nel brachiale interno generavano un movimento *oscillatorio* rapido del braccio.

Nel caso del Moretti (52) la malattia si era sviluppata a 7 anni in seguito ad uno spavento, ed a 15 anni ancora durava. I movimenti però, quali sono descritti dall'A., ricordano quelli coreici: la ragazza faceva ampî movimenti disordinati col piede e colle braccia, aggrottava la fronte, torceva la bocca, ecc., assumeva espressione di disgusto, aveva polso e respiro irregolare. Esisteva una sensazione dolorosa alla pressione di alcune vertebre cervicali. La volontà dominava questi movimenti.

Il malato del Lemoine et Lemaire (56) presentava movimenti coordinati di pronazione, supinazione, estensione e flessione; inoltre egli aveva un'andatura a gambe divaricate simile a quella di un ubbriaco, e movimenti *lenti* e talora ritmici di flessione delle dita. Stando sdraiato, i piedi erano portati qua e là disordinatamente; stando seduto, le coscie si urtavano colle ginocchia, il piede veniva sollevato, e le gambe presentavano movimenti di rotazione. Si avevano poi capogiri ed accenni a deliquî.

Nel caso del Gucci (66), il nonno, il padre ed altri membri della famiglia erano coreici, e l'inferma in questione presentava deficenza intellettuale e pervertimento affettivo.

Nel primo caso del Goldflam (62) i movimenti erano a tipo coreico ed aumentavano nell'inizio dei movimenti volontarî.

Nel malato dell'Hösslin (74) i movimenti della mano e del capo sono definiti come coreici, e, come nella corea, non erano dominati dalla volontà. Esistevano anche contrazioni fibrillari e contrazioni di parti di muscolo; ma tali fenomeni si possono avere anche nella corea. Migliorò notevolmente colla cura arsenicale.

La seconda malata del Gaupp (83) di 57 anni era divenuta a mano a mano demente, e presentava movimenti simili a quelli normali, ma meno coordinati, i quali consistevano in rotazione del tronco e delle braccia, smorfie, ammiccamenti, movimenti atetosici delle dita, ecc., che si accentuavano nei movimenti volontarî. Il Gaupp esclude la corea solo perchè l'ammalata non riusciva con uno sforzo della volontà a star ferma, perchè le contrazioni perduravano anche quando essa non faceva movimenti volontarî e perchè non vi era tremore a mani estese. Questi criterî però sono di troppo poco peso per escludere la corea là, dove ne esiste tutto il quadro clinico.

Anche nel primo infermo del Gaupp (83) si avevano movimenti disordinati del tronco, del capo e degli arti; ma non erano colpiti singoli fasci, bensì interi gruppi muscolari, i quali venivano contemporaneamente contratti. Le contrazioni si attenuavano poco nei movimenti volontarî, ed a quanto pare non avevano carattere fulmineo. I riflessi patellari non erano accentuati. L'A. esclude la corea solo perchè le contrazioni non si accentuavano durante i movimenti volontarî; ma ciò, come si disse, non è esatto.

II. — *Casi di mioclonie appartenenti alla maladie des tics.*

Altri casi appartengono certamente alla *maladie des tics impulsifs*, col qual termine si intende una forma morbosa speciale, che si presenta in individui con eredità nervosa, sotto forma di scosse muscolari involontarie, generalmente limitate, almeno all'inizio, ai muscoli della faccia, per cui si hanno gesti di ammiccamento, di sbirciare, di torsione della bocca, ecc., accompagnati talora da rumori laringei espiratorii. Le scosse brevi ed interrotte dopo un certo tempo si generalizzano, specie ai muscoli delle spalle e degli arti superiori. Questi movimenti, secondo il Gilles de la Tourette (88), sono incoordinati; invece secondo il Guinon (89) ed altri sono involontarii bensì, ma sistematizzati e coordinati, avendosi movimenti di saltellare, danzare, lanciare le braccia o stringerle, rotare il capo od il tronco, ecc.

Nei casi benigni le scosse sono limitate, si riproducono ad intervalli più o meno lunghi, cessano nel sonno, e si esagerano nelle emozioni morali; sotto le quali possono generalizzarsi dando luogo a crisi che durano settimane e mesi. Se queste non sono molto intense, può il malato con uno sforzo di volontà arrestare le scosse, almeno per un istante; ma se sono intensissime il malato non le domina più. Anche quando la calma pare completa persiste qualche scossa alla faccia. Molti ticcosi durante le scosse del tronco o degli arti emettono un rumore espiratorio inarticolato, come hem, ouh, ah; ma coll'avanzare degli anni questo rumore può mutarsi in vera ecolalia o coprolalia. La guarigione completa non si ha mai. Spesso questa malattia fu scambiata colla corea; ma in essa le contrazioni sono più aritmiche e meno rapide, e sono meno dominate dalla volontà.

Ora, nel primo caso del Silvestrini (35) si avevano dei movimenti disordinati negli arti ed alla faccia, con carattere ritmico. La malata assumeva l'atteggiamento di baciare, di soffiare, di gonfiare le gote, chiudeva ed apriva ritmicamente le dita delle mani, fletteva ed estendeva i piedi, ecc.; ma tutto ciò lentamente, tanto che le contrazioni non superavano le 30 ogni minuto. Erano dominate dalla volontà. Guarì in 15 giorni, ma non si sa se sia ricaduta.

Nel primo caso del Popow (4) si aveva apertura e chiusura spastica delle palpebre, movimenti di suzione della lingua, le mani venivano continuamente portate alle labbra, alla punta del naso, ed eseguivano movimenti di torsione della barba, ecc.

Nel caso dello Spitzka (45) si avevano contrazioni nelle braccia, le quali si muovevano come lo stantuffo di una macchina a vapore, ecc. Dopo quattro anni ricadde, ed allora, all'acme dell'accesso, emetteva dei suoni, come nay, hay, kirr, ecc.; anche la lingua veniva protesa e ritirata sincronamente ai movimenti delle braccia. Esistevano vari punti spasmogeni, disturbi della sensibilità e del gusto.

I casi del Weiss (15), di una famiglia in cui per molte generazioni si trasmette uno spasmo muscolare tale che, mentre un dato gruppo muscolare mostrava sempre una sola forma di contrazione, altri gruppi presentavano sempre

altre forme, senza che cogli anni una forma si sia trasformata in un' altra, appartengono pure probabilmente alla *maladie des tics*. Ed invero, come in questa, le scosse erano dominate dalla volontà, ed ora si presentavano aritmiche, ora invece con ritmo regolare, cessavano nel sonno, e nei movimenti intenzionali, ecc.

Il malato del Lemoine (64) aveva novimenti ampî delle braccia, che si torcevano ed erano lanciate qua e là disordinatamente; si sollevava sulla punta dei piedi compiendo una specie di danza, e presentava ecolalia, ecochinesia e disturbi psichici.

Infine anche in alcuni dei casi del D'Allocco (79) si trattava certamente di malattia dei tics; e nel caso ultimo del Raymond (31) si avevano sintomi che appartenevano in parte alla *maladie des tics convulsifs*, in parte alla corea elettrica, in parte ai tics non dolorosi ed alla corea fibrillare, in parte infine al paramioclono molteplice.

Un'altra categoria abbastanza numerosa è data dai casi di:

III. — *Paramioclono nell'isteria.*

Che l'isteria possa mentire completamente il quadro del paramioclono è dimostrato dalla seguente nostra

Osservazione I. — M. V., di anni 23, contadino. Il padre e la madre sono viventi ed in buona salute, così pure due fratelli e due sorelle Egli non è bevitore e non ebbe malattie sifilitiche.

I segni della presente malattia risalgono a circa due anni fa, quando, durante il lavoro, cominciò ad essere preso da accessi convulsivi, che duravano circa un'ora, si associavano a perdita di coscienza, ma non di feci, nè di orina. Non aveva bava alla bocca, gli accessi venivano prevalentemente di giorno, durante il lavoro; e si ripetevano ad intervalli irregolari di 15-16 giorni. Dopo gli accessi il malato ritornava al lavoro; ma la coscienza non era completamente libera; bensì confusa ed obnubilata per parecchio tempo. Il M. dopo l'accesso rimaneva spesso in uno stato crepuscolare, pronunciava parole e discorsi poco intelligibili; e ciò si protraeva per diverse ore. Il 10 maggio 1898 entrò all'ospedale di S. Spirito, dove presentò uno di tali stati crepuscolari che si protrasse per 7 giorni. I sanitari, che lo osservarono in quell'epoca, raccontano che egli prestava pochissima attenzione, rispondeva tardi alle domande, e talora solo dopo insistenze ripetute, obbediva ai comandi con enorme lentezza, e nell'eseguirli aveva sempre un'aria stordita, come di chi si desta bruscamente da un sonno. Spesso mormorava fra sè parole poco intelligibili. L'accesso convulsivo, che determinò lo stato crepuscolare testè descritto, fu provocato da una emozione, essendogli stata richiesta la restituzione di danari, che egli non era in grado di restituire. Negli ultimi giorni la coscienza si è solo in parte risvegliata, senza però che sia ritornato alla completa lucidità. Durante lo stato crepuscolare si presentò un fenomeno nuovo, consistente in movimenti bruschi di sollevamento ed abbassamento delle spalle. Queste scosse negli ultimi giorni si diffusero a quasi tutti i muscoli della metà destra del corpo.

Esame obbiettivo (24 maggio 1898). Ottimi i movimenti dei globi oculari. Di tanto in tanto però ambedue gli occhi vengono ruotati verso destra: rotazione che non ha però mai il carattere di movimento brusco. Solo se si invita l'infermo a guardare forzatamente a sinistra, si vedono gli occhi ruotarsi bruscamente verso il lato opposto, in direzione quasi orizzontale e un poco in alto. I facciali inferiori, massime quello di sinistra, sono facilmente esauribili. Ogni tanto, ma assai

raramente, si osserva qualche contrazione fugace nel labbro superiore destro, che stira all'esterno l'angolo destro, come pure qualche volta si vedono delle scosse fugaci che sollevano il sopracciglio destro, o scuotono ritmicamente la palpebra di questo lato. La lingua non riesce ad essere protesa che in modo incompleto: quando essa riposa nella cavità orale, si vede ogni tanto animata da scosse cloniche, che tendono a farla ruotare verso destra.

Integri tutti i movimenti del collo: questo però ogni tanto è animato da contrazioni che lo fanno ruotare verso destra.

L'arto superiore sinistro esegue bene tutti i movimenti attivi e passivi. La spalla di destra è animata di quando in quando da movimenti bruschi, che la sollevano in alto e in avanti: il sollevamento ora è appena apprezzabile, ora è di grado estremo. A volte partecipa a queste scosse anche la spalla sinistra; ma non sincronamente, nè nel medesimo grado. La volontà sembra non eserciti alcuna influenza sulla produzione delle scosse Cercando di impedire con violenza questi movimenti, non vi si riesce punto, e la mano della persona che tenta di impedirli è obbligata anch'essa a seguire il movimento della spalla. Talvolta si notano anche scosse fugaci della mano e dell'antibraccio corrispondenti. I movimenti passivi di questo arto oppongono notevole resistenza; i movimenti attivi si compiono completamente, ma con notevole lentezza. La forza muscolare è assai scarsa a destra.

L'arto inferiore sinistro conserva inalterati tutti i suoi movimenti attivi e passivi; anche la forza muscolare è molto bene conservata.

L'arto inferiore destro è animato da scosse cloniche, le quali talvolta colpiscono solo il m. quadricipite; ma talora si estendono ai muscoli adduttori della coscia, ai flessori della gamba, nel quale caso si osserva il ginocchio sollevarsi alquanto dal piano del letto. Dette scosse sono quasi continue, non hanno ritmi uguali, e sono ora più forti ora più deboli. Talvolta si vedono anche contrazioni fascicolari, o contrazioni diffuse a tutti i muscoli del polpaccio, le quali però producono una flessione molto poco pronunciata, ora dell'un dito, ora dell'altro, ora di tutte le dita del piede. Mai si notano movimenti di estensione delle dita stesse. Solo raramente si nota qualche scossa clonica del retto anteriore della coscia *sinistra*. I movimenti passivi dell'arto destro oppongono una lieve resistenza, che però è facilmente vincibile. I movimenti attivi sono tutti possibili; ma facilmente si esauriscono.

I testicoli sono ogni tanto animati anch'essi da scosse, che li sollevano ad una altezza poco considerevole.

Nulla a carico del pene e dei muscoli dell'addome.

Se si abbracciano con forza i muscoli che si trovano in preda alle scosse cloniche si nota che esse aumentano considerevolmente, e lo stesso fatto accade quando si irrita la pelle soprastante, sovrapponendovi dei corpi freddi. Facendo contrarre volontariamente i muscoli affetti, le scosse cessano momentaneamente, per poi riprendere con maggiore intensità appena finita la contrazione volontaria.

Deambulazione ottima. Non esiste il sintomo del Romberg.

Completamente abolita è la sensibilità tattile, termica e dolorifica di tutta la metà destra del corpo. La insensibilità si estende anche alla mucosa orale e congiuntivale. La pressione dei tronchi nervosi a sinistra riesce dolorosa. Del pari completamente abolito è a destra il senso di posizione degli arti, e così pure il senso barico.

A sinistra le varie forme della sensibilità si comportano in modo normale.

Riflessi. — Quelli tendinei superiori mancano da ambedue i lati; il riflesso rotuleo è più vivace a destra. Vivissimi d'ambo i lati sono i riflessi cremasterici; aboliti sono invece quelli plantari. I riflessi addominali sono appena accennati a sinistra; a destra mancano. Le pupille di media grandezza reagiscono prontamente alla luce. Vivissimo il riflesso faringeo. Il riflesso corneale esiste da ambo i lati. Non si riesce a determinare se l'udito sia abolito a sinistra; sembra però che sia molto meno ottuso che a destra.

Quanto alla visione, si deve notare che, mentre l'infermo riconosce coll'occhio

sinistro con esattezza gli attributi e le qualità di qualunque corpo, invece col destro non riesce che a riconoscere degli attributi molto vaghi Così, per esempio, presentandogli una spilla con la capocchia bianca, non sa dir altro che vede un color bianco; ma non sa significare l'uso, il significato e lo scopo di questo corpo. Mettendogli innanzi all'occhio destro una provetta coll'acqua, la caratterizza per una boccia e non caratterizza l'acqua che c'è dentro (cecità psichica). Invece coll'occhio sinistro distingue bene il contenente ed il contenuto. Quanto ai colori, essi sono riconosciuti bene coll'occhio sinistro, invece col destro scambia il bleu col nero, il giallo col bianco, il verde col nero. Riconosce bene il bianco; il rosso gli pare un colore indifferente.

L'odorato è completamente abolito a destra, normale invece a sinistra.

Il gusto è abolito completamente a destra, conservato a sinistra.

Stato psichico. — L'infermo si presenta con faccia semiattonita, lo sguardo, la fisonomia poco mobili; presta sufficiente attenzione alle domande, le percepisce correttamente, ma con soverchia lentezza. Non esistono disturbi sensoriali di sorta. La memoria presenta lacune, che l'infermo non riesce a colmare, e per alcuni avvenimenti della sua vita non sembra completamente abolita. Così egli non riesce a determinare che con molta difficoltà gli anni suoi, non sa raccontare che in modo sommario e confuso i suoi accessi e la successione dei medesimi, non sa neanche approssimativamente da quanto tempo sia all'ospedale. Esegue i comandi con spiccato carattere di automatismo, che si rende anche più appariscente perchè la fisonomia presenta sempre una spiccata stereotipia. Tace per ora qualunque manifestazione volitiva.

Esame elettrico. Applicazione faradica. Tanto sui nervi, quanto sui muscoli della regione della coscia, braccio ed antibraccio di destra, ed impiegando correnti uguali a quelle adoperate sui nervi e muscoli corrispondenti dell'altro lato, si ottengono a destra delle contorsioni sempre meno energiche e meno pronte che a sinistra, e l'infermo non avverte punto a destra il dolore provocato da correnti faradiche anche intense; avverte però la contrazione muscolare determinata dalla corrente. L'applicazione della corrente faradica, sia sui nervi, sia sui muscoli produce, finchè passa la corrente, un arresto delle scosse cloniche del muscolo corrispondente e dei muscoli innervati dal nervo eccitato; ma, appena tolta la corrente, ritornano subito nei relativi distretti muscolari.

La percussione sui tendini produce un aumento delle dette scosse, che ha però una durata fugacissima. Lo stesso si ha traforando la cute con una spilla.

L'infermo, per quanto tenti d'impedire lo svolgersi delle contrazioni, non riesce punto a modificarne nè il numero, nè l'intensità.

È difficile poter calcolare il numero delle contrazioni sulla coscia, perchè alle volte si seguono con tale velocità che è impossibile il numerarle.

Al polso si contano 64 battute a minuto.

L'infermo uscì dall'ospedale il 15 giugno 1898.

Le scosse continuavano quasi completamente limitate all'arto inferiore destro, ed interessando il sartorio ed i muscoli della parte interna e posteriore della coscia e del polpaccio: esse però erano notevolmente diminuite di frequenza e d'intensità in confronto dell'ultimo esame obbiettivo, solo perdurava qualche piccolo movimento delle dita del piede e del ginocchio.

Le scosse erano del tutto scomparse al braccio ed all'avambraccio. A sinistra solo raramente si constatarono le dette scosse e solo dopo lunga ed attenta osservazione.

La completa abolizione delle varie forme della sensibilità nella metà destra del corpo, che quasi esclusivamente era sede delle mioclonie, l'estendersi di questa insensibilità alla mucosa orale e congiuntivale, l'abolizione dal lato affetto del senso muscolare, la cecità psichica dell'occhio destro, col quale scambiava facilmente un colore coll'altro, la completa anosmia, sordità ed ageusia a destra, l'automatismo, che si notava nell'esecuzione dei movimenti ordinati, sono tutti argomenti che depongono per la natura isterica dell'affezione.

Quanto ai movimenti clonici, essi avevano un effetto locomotore talora appena accennato, talora molto spiccato. Essi colpivano la metà destra della faccia e del collo, ma prevalentemente l'arto superiore ed inferiore destro. Si esageravano col massaggio, cogli stimoli dolorifici e coll'applicazione del freddo e dell'elettricità. Cessavano nella contrazione volontaria dei muscoli; non si associavano a vera paresi, ma solo ad una debolezza degli arti affetti, e si accompagnavano ad esagerazione del riflesso rotuleo di destra.

La malattia si era iniziata in seguito ad una forte impressione psichica in un soggetto senza eredità nervosa.

L'isteria adunque può mentire il paramioclono in tutti i suoi sintomi, anche nelle contrazioni di singoli muscoli ed in quelle fascicolari; anzi nel nostro caso erano colpiti anche i muscoli cremasterici, fatto finora mai constatato in queste forme morbose.

Gli unici fatti che non si avverano generalmente nel paramioclono, erano il disordine psichico dell'infermo, una certa resistenza dei muscoli ai movimenti passivi, ed il fatto che le scosse non cessavano per volontà dell'infermo, tranne se egli contraeva i singoli muscoli. Questi fenomeni furono però osservati, sebbene eccezionalmente, anche in altri casi pubblicati come paramioclono.

Anche nella seguente nostra osservazione nessuno vorrà dubitare della natura isterica della mioclonia.

Osservazione II. — M. G. B., d'anni 19, contadino. Nulla in linea diretta o collaterale. L'inizio della malattia risale al maggio 1897, quando, tanto egli, quanto i suoi congiunti, si accorsero che il tono della sua voce era alquanto abbassato (la voce era divenuta rauca), fenomeno che però scomparve ben presto: poco dopo cominciò ad avvertire un abbassamento del potere visivo, di pari grado ad ambo gli occhi. Tale diminuzione si è fatta sempre maggiore, tantochè attualmente, alla distanza di pochi metri, non vede nulla; invece talvolta gli è sembrato di vedere delle persone, e degli animali che stessero sul muro. Non soffrì mai disturbi emianopsici, ed è dubbio se abbia avuto diplopia; pare però di no. Ha avuto ronzio agli orecchi; ma non si può determinare se era più forte da un lato o dall'altro. Di rado ha sofferto anche accessi di cefalea, prevalentemente frontale. Non ebbe mai vomito. Riguardo allo stato psichico, i suoi congiunti si sono accorti ch'egli percepisce con una certa lentezza e con lieve ritardo.

Un giorno, mentre era in chiesa fu assalito improvvisamente da brividi e formicolio, come lo pungessero per tutto il corpo: a questa sensazione seguì poi sudore freddo

Ha sempre lavorato affaticandosi molto.

Esame obbiettivo, 12 marzo 1900. Nulla a carico dei movimenti dei globi oculari. Ottimi i movimenti della fronte: invece la metà destra della faccia si muove con minor energia, quantunque le condizioni psichiche del malato non permettano un giudizio sicuro. L'infermo protende completamente la lingua, ma lentamente, con difficoltà e senza tremori.

Nulla a carico dei movimenti attivi e passivi degli arti superiori. La forza muscolare è maggiore a sinistra (però l'infermo fu sempre mancino). Nulla a carico dei movimenti attivi e passivi degli arti inferiori.

Riflessi rotulei abbastanza vivaci, uguali dai due lati. Deambulazione normale. Non esiste il sintomo del Romberg.

Di tanto in tanto si vedono i muscoli della faccia e quelli delle coscie, animati da scosse cloniche rapide e da movimenti a forma di tic; ma con scarso effetto locomotore.

Nell'atto di chi giura, le dita della mano e talvolta tutta la mano sono animate da lievi scosse, che determinano in tutto l'arto o in un segmento di esso

delle oscillazioni. Le scosse cloniche aumentano col massaggio, col solletico, colle punture; cessano durante i movimenti volontari, i quali non ne sono punto disturbati.

Ambedue le pupille reagiscono prontamente alla luce.

Il paziente non accusa disturbi subiettivi di sorta: non accusa parestesie, nè dolori. Anche la compressione del trigemino non suscita dolore, e così pure la percussione del cranio.

L'odorato è meglio conservato a sinistra.

L'udito è normale dai due lati.

Gusto: l'acido è meglio percepitò a destra che a sinistra.

Il visus sembra alquanto migliore a destra che a sinistra, però non si può determinarlo esattamente, perchè a sinistra l'occhio fu atropinizzato. Esame oftalmoscopico negativo.

Le impressioni tattili, termiche e dolorifiche sono avvertite pressochè identicamente dai due lati.

Non esistono disturbi disartrici, nè convulsioni epilettiformi.

Il senso di formicolio generale, i disturbi del gusto e dell'odorato, e soprattutto i caratteri dell'ambliopia, ci illuminano sulla natura dell'affezione nel caso presente.

Ed ora che abbiamo stabilito esistere un paramioclono isterico, vediamo quali dei casi finora pubblicati appartengono a questa categoria. Naturalmente, trattandosi di un lavoro eliminativo, noi vi comprenderemo anche quelli in cui la natura isterica della malattia non è certa, ma è resa probabile dalla presenza in essi di sintomi isterici.

Nel primo caso del Seeligmüller (36) i movimenti delle dita dei piedi sono definiti come atetosici, si avevano movimenti circolari dei piedi, deglutizione con rumore di gorgoglio, rumore stertoroso nella respirazione, rotazione parossistica del capo a sinistra, contrazione a sbalzi dei muscoli addominali, parestesie alle mani, vasta zona iperestesica alla regione lombare, e sensazione come se dalla regione ombelicale fino al centro dello sterno passasse un nastro, che nella fonazione esercitasse una costrizione intorno al petto.

Nella inferma del Bennet (37) si erano avuti fin dalla nascita accessi convulsivi, accompagnati da sintomi nettamente isterici, come ammette il Bennet stesso; inoltre i movimenti alla faccia ed agli arti sono definiti come coreici, e gli attacchi consistevano in spasmi tonici degli arti.

L'infermo del Marie (40) presentava parestesie agli arti inferiori, e scosse che imitavano il movimento che si fa per atterrire un animale.

Nel secondo infermo del Popow (4) si notavano fenomeni vasomotorî, iperidrosi anche quando era freddo, movimenti dondolatori, estensione repentina delle gambe, sensazioni dolorose, ipereccitabilità durante l'esame, e debolezza agli arti inferiori, che scomparve con due applicazioni elettriche.

Nel caso del Francotte (43) l'epigastrio era dolente e la pressione su di esso diminuiva le contrazioni, o le faceva addirittura cessare.

L'inferma del Venturi (44) aveva facili fenomeni vasomotorî, ed accessi generalmente notturni di sussulti muscolari, che si esacerbavano nei periodi mestruali, e che ora venivano aumentati, ora interrotti dagli stimoli cutanei o dall'elettricità. Inoltre cessavano costantemente coll'applicazione di una carta

senapata all'epigastrio, od al cuore, e talora applicando un anello metallico al braccio. Le contrazioni poi colpivano anche i muscoli della vita vegetativa (utero, cuore, stomaco, intestini, ecc.). Guarì coll'atropina e col cloruro d'oro.

L'interma del Kowalewsky (48) aveva presentato fino all'età di 18 anni accessi isterici, ed in seguito a forti agitazioni si svilupparono i movimenti mioclonici, associati ad iperidrosi, a senso di vertigine e di angoscia. Inoltre vi era iperestesia tattile e dolorifica nella metà destra del corpo, dolorabilità sulla 4ª e 5ª vertebra dorsale, diminuzione del potere visivo, repentini cambiamenti di carattere, debolezza repentina, ma transitoria delle gambe. Le convulsioni diminuivano durante l'eccitazione psichica, e guarirono in breve colla galvanizzazione e cauterizzazione del rachide.

Nel secondo caso del Seeligmüller (6) la malattia si sviluppò in seguito ad una caduta sul lato sinistro del corpo, dove si presentarono poi dolori e parestesie. Esisteva pesantezza nella metà inferiore del corpo, iperestesia sulla sezione inferiore del rachide ed una zona anestesica sulla coscia. Guarì colla galvanizzazione del rachide.

Nel terzo caso del Seeligmüller (6) la madre era catalettica, la sorella isteroepilettica, e il paziente, dopo una ferita al piede sinistro, presentò una mioclonia limitata al lato sinistro, associata a vivo dolore a tutta la metà sinistra del rachide. Esisteva inoltre una zona iperestesica spasmogena al dorso, e nel sollevarsi in piedi tutto il corpo avvertiva come una scossa violenta.

Nel malato dell'Allen Starr (49) la malattia si era sviluppata dopo un trauma alla spalla destra, e gli accessi mioclonici si potevano provocare premendo sulla spalla suddetta. Inoltre l'infermo era molto eccitabile e molto proclive al pianto. Esistevano poi movimenti dondolatorî del capo ed inspirazione sibilante.

Nel primo caso del Marina (7) la pressione sopra una macchia pigmentata, esistente nella regione sacrale, diminuiva le contrazioni, e lo stesso effetto si aveva colla pressione sulle vertebre lombari. Inoltre si aveva, nell'acme dell'accesso, digrignamento dei denti.

Nel secondo caso del Marina (7) esisteva restringimento del campo visivo, anestesia del velo pendolo, dispnea accessionale, globo isterico, dolore all'epigastrio. Ambedue i casi del Marina guarirono in breve con applicazioni galvaniche al dorso.

L'inferma del Frank R. Fry (54) presentava accessi, che si iniziavano con respirazioni profonde e stertorose, cui seguivano crampi dei muscoli delle coscie, e contrazioni cloniche in altri muscoli. Durante l'accesso l'inferma batteva violentemente i piedi in terra.

Nel caso del Bechterew (10) esisteva una zona spasmogena alla faccia, e l'accesso era preceduto da dolori laceranti, e senso di intormentimento delle dita.

Nel primo infermo dello Ziehen (11) la malattia si sviluppò dopo un patema d'animo. Gli spasmi erano quasi ritmici, esisteva globo isterico, iperestesia ed iperalgesia di tutto il corpo, astenopia nervosa della retina, dolore alla pressione

sull'occipite e sulle apofisi spinose delle vertebre cervicali. La guarigione avvenne improvvisamente dopo tre giorni.

L'infermo del Minkowski (55) ammalò, in seguito ad una caduta, con clonie unilaterali ed ipoestesia dallo stesso lato.

La seconda malata del Massalongo (14) aveva avuto da giovane convulsioni isteriche, ed ora aveva delle clonie accessuali, nelle quali estendeva e fletteva alternativamente il dorso e le gambe, associate a scosse tetaniche che si calmavano colla suggestione.

Nella prima inferma del Feinberg (68) si avevano accessi di convulsioni generali senza perdita di coscienza, e preceduti dal senso di un corpo pesante che dall'ombelico salisse al collo. Inoltre era dolorosa la pressione sulle apofisi della quinta e sesta vertebra cervicale e sulla regione ombelicale. Le clonie non mutavano cogli stimoli cutanei, nè sotto l'impero della volontà. Spesso le contrazioni cloniche erano nettamente ritmiche.

Nella seconda inferma del Feinberg (68) si aveva cefalea e capogiro, ed il capo veniva rotato ora da un lato ora dall'altro.

Il caso del Placzek (72) fu definito come isterico, dal Remak, che lo visitò dopo di lui.

Il malato del Bregman (16) aveva, già prima della malattia, degli accessi di sternuto, di singhiozzo e di sbadiglio, *globus hystericus*, senso di bruciore interno e zona dolorifera nella fossa sopraclavicolare sinistra. Durante l'accesso l'infermo emetteva dei suoni, il che accosta questo caso alla *maladie des tics*, e per essa deporrebbe anche l'inefficacia dei rimedi adoperati.

Anche nell'inferma dello Stembo (75) la coprolalia, che si aveva durante gli accessi, ricorda la *maladie des tics;* però il fatto che i movimenti clonici non erano dominati dalla volontà, e che la malattia si presentava ad accessi, ci fa pensare piuttosto ad una forma isterica sorta la prima notte del matrimonio.

L'inferma dell'Hoffmann (76) è dallo stesso autore detta isterica.

Uno dei casi del D'Allocco (79) presentava oscillazioni del capo, e cadeva a terra senza perdita di coscienza, appena si toccava sul capo o sulla faccia. Anche altri casi di questo A., per quanto sommariamente descritti, appartengono all'isteria.

Il malato dello Schütte (80) era stato curato qualche anno prima per isteronevrastenia in quanto presentava chiodo isterico, ipoestesia termica, disturbi vasomotori, tremore vibratorio, ecc.

Il primo malato del Brush (29) aveva paraplegia ed anestesia alle gambe, che scomparve in pochi giorni; ed il secondo e terzo caso di questo autore avevano accessi convulsivi notturni tonico-clonici, che il Brush (29) descrive troppo sommariamente, ma che egli stesso dice isterici.

In uno dei casi del Murri (32) la natura isterica è posta in dubbio dall'A. stesso.

(*Continua*).

II.

ISTITUTO DI CLINICA MEDICA DELLA R. UNIVERSITÀ DI GENOVA
diretto dal Prof. E. MARAGLIANO

Le iniezioni di gelatina

STUDIO SPERIMENTALE E CLINICO

pel **Prof. Dott. F. MARIANI**

Libero docente di patologia, Direttore della Policlinica medica e Aiuto della Clinica medica.

CAPITOLO I. — LETTERATURA.

SOMMARIO: Le esperienze di Dastre e Floresco - Influenza della gelatina sulla coagulazione - Conclusioni - Applicazioni cliniche di queste esperienze - La comunicazione di Lancereaux e Paulesco sull'azione della gelatina in alcuni casi di aneurismi - Il caso di Huchard - La gelatina usata come emostatico - Obiezioni di Laborde, di Gley, di Camus - Esperienze di Lancereaux - Memoria di D. Florencio de Castro y Latorre - Studio clinico e sperimentale di Boinet - Casi di Fränkel, di Kurschmann, di Klemperer, di Unwerricht, di Burghart, ecc. - Considerazioni generali - Conclusioni.

A. Dastre e N. Floresco nell'anno 1895, compiendo degli studi sulla liquefazione e sulla digestione salina della gelatina, ebbero occasione di praticare delle iniezioni endovenose di questa sostanza nei conigli e nei cani e poterono così riscontrare una proprietà nuova della gelatina, quella cioè di accelerare la coagulazione del sangue. Colpiti incidentalmente da questo fatto nel corso delle loro esperienze, ne fecero successivamente tema di interessantissimi studi, di minuziose ricerche e ne riassunsero gli esiti in una comunicazione alla « Société de Biologie » che fu poscia più ampiamente svolta negli « Archives de physiologie ».

È necessario riassumere il più brevemente possibile le esperienze di Dastre e Floresco come quelle che, per le loro conclusioni, furono base ad applicazioni terapeutiche della gelatina stessa, come sarà successivamente ricordato.

Essi sperimentavano sui conigli e sui cani, ma specialmente su questi

ultimi. Usavano una soluzione fisiologica di gelatina al 5 °/₀ e iniettavano 8 decigrammi di gelatina per ogni kg. del peso dell'animale. Le iniezioni erano praticate di preferenza nella vena tibiale, mantenendo la soluzione da iniettarsi alla temperatura, di 38° C. mediante immersione in « bagnomaria ». L'iniezione veniva compiuta rapidamente (nello spazio di 5'). Preparavano previamente la vena tibiale per l'iniezione e l'arteria femorale per praticare il salasso, col quale non estraevano però più di 8 10 cmc. di sangue in una provetta, onde eliminare gli effetti conseguenti a successive sottrazioni sanguigne, che, come è noto, aumentano la proprietà coagulante del sangue rimasto in circolo. Prima di ogni esperimento però, Dastre e Floresco estraevano un campione di sangue per valutarne il tempo di coagulazione, che è più o meno lungo a seconda dei casi e delle condizioni dell'animale in esperimento (2'-3'). Praticavano successivamente l'iniezione di gelatina e raccoglievano qualche minuto dopo un nuovo saggio di sangue. La coagulazione si effettuava istantaneamente in alcuni casi, talune volte invece dopo qualche secondo, al massimo dopo 1' o 2', ma sempre più rapidamente del normale. Secondo le esperienze di questi AA., l'influenza della gelatina si mostrerebbe anzi più manifesta in quegli animali il sui sangue normalmente coagula con maggiore lentezza.

Restava a vedere su qual parte del sangue la gelatina esercitasse la sua influenza, se sul plasma o sulle parti figurate.

Poterono in proposito osservare come 16 ore dopo l'estrazione, il fondo della provetta, in cui il sangue era stato raccolto, fosse occupato da una massa rosso-nerastra, in cui il coagulo si presentava commisto al siero. Esponendo però la provetta ad una temperatura di 38° C. in una stufa, il coagulo appariva natante in un siero piuttosto scarso e intensamente colorato, che si coagulava successivamente per il raffreddamento. Da questo fatto gli autori conclusero che nell'atto della coagulazione, la gelatina mescolata al sangue si rifugierebbe nel siero e che i globuli e la fibrina la espellerebbero dal coagulo.

A conferma di quest'asserzione, fecero un altro esperimento: posero cioè al fondo di una provetta, in cui raccolsero 25 cmc. di sangue, una goccia di ossalato di potassa al 3 per mille. Il sangue malgrado la gelatina, non coagulò, ma si formò una gelificazione del plasma superficiale, mentre la parte figurata precipitò al fondo senza consolidarsi e si potè estrarre mercè un rubinetto posto in fondo al tubo.

Ciò rende conto anche di un paradosso che a tutta prima parrebbe inesplicabile. Infatti detti AA. avevano nel 1895 dimostrato come una soluzione gelatinosa per gelificarsi dovesse per lo meno avere il titolo dell'1 per cento.

Ora, sapendosi che il sangue di un cane è circa $^1/_{10}$ del peso del corpo (cioè 100 gr. per 1 kg.) iniettando gr. 0.8 di gelatina per ogni chilogrammo d'animale, il *sangue totale* verrebbe a contenere il 0.8 di gelatina, quindi meno dell'1 per cento e però una soluzione non capace di gelificazione.

Ma siccome (per le esperienze su riferite) la gelatina si diffonderebbe solo nel plasma, dovremo rapportarla al volume di quest'ultimo, avremo cioè una soluzione più concentrata, che permetterà di spiegare l'apparente paradosso.

Ancora basandosi sulla loro comunicazione del 1895 gli autori poterono dimostrare trattarsi di una vera e propria coagulazione.

Dato infatti (secondo le loro esperienze) che una soluzione dell'1 per cento passando da 40° a 22° impiega 60′ per consolidarsi, mentre una al 2.5 per cento impiega minuti 45′, ed una al 5 per cento esige 25′, essi poterono escludere trattarsi di una gelificazione del sangue estratto, per la rapidità del suo gelificarsi. Di più ancora mantenendo la provetta, in cui raccoglievano il sangue del salasso, in un « bagno maria » a 38° C. videro il sangue consolidarsi del pari rapidamente, mentre invece una soluzione di gelatina non può rapprendersi a quella stessa temperatura. La proprietà della gelatina poi, secondo altre esperienze degli stessi autori, agirebbe non solo « in vivo », ma anche « in vitro ».

Le conclusioni a cui approdarono con questi loro studi gli autori per ciò che riguarda la proprietà coagulante della gelatina sul sangue, furono le seguenti:

I. Le iniezioni di gelatina fatte nei vasi sanguigni producono una coagulazione rapida del sangue;

II. Le soluzioni di gelatina opportunamente iniettate in circolo producono nel sangue estratto col salasso una gelificazione, che si manifesta col raffreddamento;

III. La gelatina agisce come coagulante tanto « in vivo », quanto « in vitro ».

Non è qui il caso di accennare alle geniali esperienze colle quali Dastre e Floresco provarono l'antagonismo fra la gelatina ed i propeptoni, e passiamo invece in rivista le applicazioni che da queste esperienze di Dastre e Floresco derivarono nel campo della terapia.

Nella seduta del 22 giugno 1897 de l' « Académie de Médecine » Lancereaux e Paulesco presentavano un caso di aneurisma dell'aorta curato con iniezioni ipodermiche di soluzioni gelatinose. L'ammalato aveva 46

anni, presentava alla porzione anteriore e superiore del torace un aneurisma sotto forma di un tumore grosso quanto una testa di neonato e misurante cm. 12 verticalmente, cm. 12.5 trasversalmente, il quale pulsava con ritmo sincrono al cuore, non appalesando però alcun fremito e soffio. Continuando il tumore ad aumentare e minacciando di perforarsi, gli AA. pensarono di praticare nel tessuto sottocutaneo della natica sinistra una prima iniezione di 50 cmc. di una soluzione sterilizzata di una parte di gelatina su 100 parti di una soluzione di cloruro di sodio all'1 per mille, mantenuta a 37° C. (20 gennaio 1897). In seguito all'iniezione la temperatura sale a 38° C. e si produce un po' di rossore intorno alla puntura. Al domani il tumore è manifestamente meno mobile e meno pulsante e al dì seguente si dimostra diminuito di volume, ma solo in fase passeggiera. Si pratica una nuova iniezione di 150 gr. di soluzione il 10 febbraio con identico risultato della prima, ma però senza reazioni locali e generali. Successivamente si praticarono altre 12 iniezioni analogamente, sì, che il tumore diminuì di volume, divenne più fisso, lasciando solo percepire un battito in massa trasmesso dall'aorta, ma non più impulsi di espansione come quelli che esistevano per l'innanzi. Inoltre ogni dolore era scomparso.

Altri due casi di aneurismi dell'aorta, ed uno dell'arteria succlavia *guariti* col trattamento delle iniezioni sottocutanee di gelatina furono dal Lancereaux e dal Paulesco comunicati all' « Académie de médecine » nella seduta dell'11 ottobre 1898. In questi tre casi però gli AA. avevano alquanto variato il titolo del liquido gelatinoso, usando una soluzione fisiologica di gelatina al 2 %. Essi iniettavano 200-250 cc. di questa soluzione per volta e rinnovavano le iniezioni fino alla scomparsa della bozza aneurismatica.

In quella stessa seduta l'Huchard citò un caso di guarigione d'aneurisma aortico curato colla stessa soluzione preconizzata da Lancereaux e Paulesco. Riferì inoltre come efficacemente egli avesse troncato con identico trattamento imponenti emottisi in tubercolosi, emottisi che avevano resistito ad ogni altro trattamento.

Tanto Lancereaux che Huchard convengono in queste comunicazioni nell'attribuire alla gelatina assorbita in circolo la proprietà di aumentare la coagulabilità del sangue e di facilitare quindi la formazione di coaguli attivi là dove le pareti arteriose sono alterate e dove il circolo è rallentato, vale a dire in corrispondenza della sacca aneurismatica, attribuendo all'organizzarsi di questi coaguli parietali il successivo buon esito dell'aneurisma.

Nella seduta del 31 ottobre dello stesso anno, Laborde, pur ammettendo l'efficacia delle iniezioni di gelatina nel trattamento degli aneurismi,

attribuisce però la formazione dei coaguli passivi non tanto alla proprietà coagulatrice della gelatina, quanto a particelle solide che la gelatina del commercio nella sua impurezza contiene e che possono divenire centro di coagulazione, costituendo però nello stesso tempo fonte di pericolo per le probabili embolie che si verificano ancor più frequenti nell'introduzione diretta della gelatina in circolo per iniezione endovenosa. Per questo fatto Laborde propone di fare le iniezioni direttamente nella sacca aneurismatica o per lo meno il più vicino possibile al tumore, per modo che l'assorbimento sia più diretto in grazia dello sviluppo delle circolazioni locali.

A questa osservazione di Laborde, Lancereaux rispose che nulla dimostra la sospensione di queste particelle solide nella gelatina e che del resto questa essendo iniettata nel tessuto sottocutaneo, non penetra direttamente in circolo, ma viene assorbita dai linfatici che successivamente la versano nel sangue senza farle perdere la sua virtù coagulatrice.

Ma ecco nella seduta del 12 novembre 1898 della « Société de biologie », Gley e Camus muovere altre obiezioni al metodo di Lancereaux. Essi, pur ammettendo che la coagulazione del sangue viene accelerata dalle iniezioni endovenose di gelatina, come avevano dimostrato Dastre e Floresco nei loro lavori sperimentali, negano tale proprietà alle iniezioni ipodermiche praticate da Lancereaux e Paulesco pel fatto che la gelatina non è punto dializzabile. A tal fine praticarono iniezioni di soluzione gelatinosa al 2 % endoperitoneali nelle cavie per verificare le asserzioni di Lancereaux e constatarono che non solo la coagulabilità del sangue non venne aumentata, ma poterono ritrovare nel peritoneo degli animali iniettati quasi tutta la gelatina introdotta. Da queste esperienze Gley e Camus dedussero come conclusione l'inefficacia del metodo preconizzato da Lancereax e Paulesco pel fatto che se tali soluzioni gelatinose non venivano assorbite dal peritoneo (membrana quanto mai assorbente), tanto meno dovevano esserlo nel tessuto cellulare sottocutaneo, che ha capacità assorbente oltremodo minore. Emisero inoltre l'opinione che, qualora la proprietà coagulante della gelatina volesse esser messa a profitto nella cura degli aneurismi, tali iniezioni dovrebbero praticarsi nella sacca aneurismatica stessa.

A queste obiezioni, dopo un corso di opportune esperienze, rispose il Lancereaux osservando che per iniettare i linfatici di un organo, basta praticare lentamente un'iniezione nel suo tessuto connettivo. Non importa quindi che il liquido sia o no dializzabile: la gelatina introdotta nel tessuto cellulare o in una cavità sierosa è assorbita, poichè essa non deve attraversare alcuna membrana per arrivare fino alla linfa. E infatti, la sierosità che costituisce l'edema o l'ascite contiene notevoli proporzioni d'al-

bumina, che è pure indializzabile: orbene tutti sanno che in certi casi, si può veder sparire in qualche ora un edema considerevole o un versamento abbondante chiuso in una cavità sierosa. Lancereaux e Paulesco avendo ripetuta l'esperienza di Gley e Camus in più di 20 animali, trovarono nel peritoneo, in seguito ad una iniezione gelatinosa, il coagulo residuante non esclusivamente formato di gelatina, ma contenente una porzione notevole di albumina.

Contemporaneamente nella « Gazette des hôpitaux » compariva il rendiconto delle esperienze compiute da Lancereaux, che furono il punto di partenza delle sue ricerche in risposta alle obiezioni mossegli da Laborde, da Gley e da Camus. Lo riassumo in breve.

Esperienza. Coniglio adulto, sano, peso gm. 2770: si fissa sulla tavola d'operazione, supino: nessuna narcosi: si isola la carotide e vi si introduce una cannula.

A ore 3ᵗ. 29′ si raccolgono da un salasso praticato sulla carotide cmc. 5 di sangue in un tubo d'assaggio: dopo 3′ principia la coagulazione e dope 4′ il coagulo è totale sì da poter rovesciare impunemente il tubo senza che il sangue ne scoli.

A ore 3. 45, si inietta nel peritoneo, nello spazio di 5′, 100 cmc. di una soluzione sterilizzata di gelatina al 2 °/₀ mantenuta a 38° C. in « bagno maria ».

A ore 4 e 12′ si fa un salasso di cmc. 5: dopo 30″ principia il coagulo: dopo 1′ la coagulazione è completa.

A ore 4 20′, nuovo salasso di cmc. 5 che coagula completamente dopo un minuto. A ore 4. 35, lo stesso risultato.

A ore 5. 35, ultimo salasso di cmc. 5 che non coagula completamente che dopo 2′. 30″.

Suturata la ferita, il coniglio anche nei giorni seguenti sta bene e non sembra risentire danno dell'operazione subita.

« Ciò dimostra, dice Lancereaux, che la gelatina introdotta nel peri-
« toneo, vale a dire in un *territorio linfatico*, giunge nel sangue senza
« aver perduto la sua proprietà coagulante ».

Ma anche dinanzi a queste osservazioni Laborde, Gley e Camus continuarono a mantenere le loro obiezioni, fondandosi sulle loro esperienze. Per ciò che riguarda l'aumentata coagulabilità del sangue in seguito alle iniezioni, Laborde dice che per quante precauzioni si possano avere per evitare le cause di errore, si potrà, anche senza l'influenza della gelatina, vedere il sangue preso dai vasi coagulare talora dopo 1 o 2 minuti e talora solo dopo 9 o 10 minuti nello stesso animale a seconda dei diversi momenti della giornata.

Hayem concorda pienamente con Laborde sulle inevitabili cause d'er-

rore (disposizione dell'animale, stato della digestione, situazione della cannula, forma della ferita, ecc., ecc.) che possono infirmare il potere coagulante della gelatina iniettata ipodermicamente; però non conviene cogli oppositori di Lancereaux per quanto riguarda l'assorbibilità. Come egli stesso da più anni ha dimostrato non occorre che una sostanza sia solubile e dializzabile per essere assorbita: gli elementi del sangue sottratto ad un animale, p. es., ed iniettati nella cavità peritoneale di un animale d'altra specie, penetrano nel circolo generale.

Nella « Revista de Medicina y cirugia prácticas » del 1899 D. Florencio De Castro y Latorre, medico-chirurgo di Madrid, con una sua memoria, illustrante 4 casi di affezioni aneurismatiche curate colle iniezioni gelatinose, suffraga gli esiti ottenuti da Lancereaux, variandone però alquanto il metodo, come pure interpretando alquanto diversamente il meccanismo d'azione della gelatina stessa. Infatti, secondo il De Castro, essa non agirebbe tanto aumentando la proprietà coagulante del sangue, quanto invece esercitando un'influenza diretta induratrice delle pareti vasali. De Castro preparava la soluzione di gelatina sterilizzata senza cloruro di sodio, nella proporzione dell'1 per 60: ne iniettava a seconda dei casi da 10 a 50 centigrammi per volta sotto la cute; procedeva così: praticava le prime iniezioni a 2 cm. dalla sacca aneurismatica: col successivo indurirsi delle pareti ectasiche, eseguiva le successive iniezioni a 1 cm. dalla tacca e più profondamente nel derma. Prima però d'incominciare il trattamento della gelatina, pratica alcune iniezioni (2-3) di 25 centigrammi di glicerina sterilizzata a scopo analgesico. La quantità di gelatina iniettata nei suoi infermi nelle diverse riprese (7-8) non superò quasi mai i 150 grammi.

Le prime iniezioni sono praticate a distanza di 3 giorni l'una dall'altra: successivamente coll'indurirsi delle pareti dell'aneurisma, la distanza aumenta fino a 4-5 giorni. Nei primi momenti dopo l'iniezione si ha per 4-12 ore un aggravarsi dei sintomi locali, al quale succede un graduale e crescente miglioramento che porta successivamente ad una guarigione abbastanza rapida.

Ultimamente Boinet pubblicò uno studio clinico-sperimentale su casi di aneurismi dell'aorta trattati colle iniezioni gelatinose, secondo il metodo indicato da Lancereaux, come pure sui reperti delle autopsie di malati che, malgrado tale cura, vennero a mancare. Da queste necroscopie egli potè constatare come la bozza aneurismatica fosse d'aspetto rossastro, di media consistenza; in essa le stratificazioni si addimostravano imperfette e i coaguli apparivano di recente formazione, sicchè tali concrezioni fibrinose dovevano appunto coincidere colle iniezioni gelatinose. Tali coaguli di data recente formavano uno strato dello spessore di

1-2 cm. e ricoprivano il fondo della sacca aneurismatica. Nega che nei casi suoi e in quelli comunicati da Lancereaux e da Huchard si tratti di una *vera guarigione,* ma ammette solo un temporaneo miglioramento, sul quale crede influiscano indubbiamente tali iniezioni. Boinet nei suoi casi clinici e sperimentali usò soluzioni fisiologiche di gelatina al 2-2,5 per cento.

Egli si propose nelle sue esperienze personali di rispondere alle obiezioni di Gley e di Camus neganti l'assorbibilità delle iniezioni sottocutanee e endoperitoneali delle soluzioni galatinose.

I. Anzitutto egli osserva come iniettando ipodermicamente 100 cmc. di tale soluzione, si forma dapprima una bozza dalla cute lucida e tesa che permane 1 o 2 giorni e successivamente scompare con lentezza. Iniettando soluzioni al 5 per cento l'assorbimento riesce ancor più lento, la bozza dura più di una settimana.

II. Inietta in un coniglio 100 gm. di soluzione gelatinosa al 2,5 per cento colorata col bleu di metilene. Dopo 24 ore fa un'incisione là dove aveva praticata la iniezione e esaminando attentamente il tessuto cellulare sottocutaneo non riesce a scoprire traccia di tinta bleu e neppure rileva l'aspetto vischioso che avrebbe quivi lasciato la gelatina ove non fosse stata assorbita.

III. Camus e Gley affermano che le loro iniezioni gelatinose endoperitoneali non sono assorbite dopo 2 ore: ciò non basta per negare la loro assorbibilità. Infatti Boinet inietta per 7-9 giorni nel peritoneo di 4 conigli 700-400-360 cmc. di soluzione gelatinosa al 2,5 per cento: la dose di gelatina iniettata quotidianamente veniva ad essere di 1-2 gm., e quella iniettata in tutti i giorni d'esperimento, di gm. 17-10-9. Orbene al domani dell'ultima iniezione pratica la laparotomia: lava il peritoneo e le anse intestinali con acqua sterilizzata: raccoglie il liquido di lavaggio che ha una densità di 1003 e reazione alcalina: acidifica il liquido con poche goccie di acido tricloracetico e riscalda all'ebollizione: il liquido coagula in parte, il filtrato è giallo chiaro. Nell'impossibilità di dosare una sì tenue soluzione di gelatina, dovette ricorrere a dei saggi di precipitazione per confronto, con una soluzione titolata di gelatina. Ne risultò che tutto il liquido di lavaggio contiene gm. 0,0371 di gelatina non assorbita.

Di più ancora egli sperimentalmente potè concludere:

1. Che le iniezioni endoperitoneali di soluzioni di *gelatina acida* del commercio al 2,5 per cento accelerano la coagulazione del sangue;

2. Che le iniezioni endoperitoneali di soluzioni di *gelatina neutra* non hanno apprezzabile influenza sulla coagulazione del sangue;

3. Che la gelatina non influenza la coagulazione del sangue unicamente per la sua acidità, come taluni avrebbero ammesso;

4. Che tali iniezioni non hanno azione alcuna diretta sulle pareti vasali e però consiglia una cura concomitante di ioduri.

A. Fränkel esperimentò con successo le iniezioni di gelatina, secondo il metodo di Lancereaux nella proporzione dell'1-2 per cento. Le iniezioni erano seguite da violenti dolori pressochè insopportabili. In un aneurisma dell'aorta ascendente che aveva eroso lo sterno e la prima costa, dopo 10 iniezioni pote iniziarsi la riduzione del suo volume e successivamente una graduale scomparsa. In un caso di emottisi praticò le iniezioni, ma senza successo.

Curschmann ottenne risultati soddisfacenti dall'uso delle iniezioni gelatinose in casi di emorragie polmonari e intestinali (tifosi).

Klemperer riferisce pure un caso di aneurisma aortico da lui guarito colle iniezioni, come pure di emottisi frenate collo stesso metodo.

Unverricht invece ebbe a lamentare un caso di morte in seguito al trattamento con gelatina. Burghart e von Leyden non poterono continuare in più casi il trattamento di Lancereaux per i violentissimi dolori che procurarono agli infermi.

Passata così in rapida rivista la letteratura tutt'affatto recente che alle applicazioni delle iniezioni gelatinose si riferisce, un fatto si impone manifesto ed evidente, quello cioè della grande discordanza non solo di opinioni, ma anche di risultati che i diversi autori su tale argomento manifestano.

Riassumiamo ora in breve i punti sui quali maggiormente si accentuano le discrepanze, sia nel campo sperimentale, che in quello della clinica.

Per la massima parte tutti gli autori sono d'accordo con Dastre e Floresco nell'ammettere che le soluzioni di gelatina affrettino la coagulabilità del sangue e con esperienze in proposito (ad illustrare i risultati clinici ottenuti) lo provarono Lancereaux, Paulesco, Huchard, Boinet. Per altro sonvi autori come Gley, Camus, Laborde, i quali, pur convenendo che le soluzioni gelatinose *iniettate nelle vene* possano indurre una più rapida coagulazione del sangue, negano però tale effetto alle stesse soluzioni iniettate *ipodermicamente*, inquantochè la gelatina non essendo dializzabile, non potrebbe essere assorbita in circolo.

Allo scopo di risolvere tale discordanza abbiamo esperienze più o meno esaurienti da ambo le parti. Gley e Camus dal mancato assorbimento di soluzioni gelatinose iniettate nel peritoneo, traggono argomento

a negare l'assorbibilità delle iniezioni gelatinose ipodermiche e però ogni loro efficacia terapeutica.

Lancereaux e Paulesco, con nuove esperienze di iniezioni endoperitoneali, dimostrano l'aumentata coagulabilità del sangue e all'autopsia dell'animale in esperimento non trovarono pressochè traccia di gelatina nel peritoneo.

Ma ecco Laborde infirmare l'opinione, che l'accresciuta coagulabilità del sangue sia dovuta alla gelatina e ammettere invece tali oscillazioni come possibili anche fisiologicamente nei diversi momenti del giorno, e Hayem attribuirla altresì a errori di esperimento (situazione della cannula, suo stato, forma della ferita, ecc.).

Boinet, con ripetute esperienze, dal canto suo dimostra l'aumentata coagulabilità dovuta alle iniezioni gelatinose, di cui prova l'assorbibilità tanto per via ipodermica, quanto per via endoperitoneale.

D'altra parte De Castro è d'opinione che la gelatina non agisca sul sangue, ma bensì sui vasi come induratrice delle loro pareti, mentre Boinet tale azione nega decisamente.

E per ciò che riguarda l'applicazione della gelatina nel campo clinico?

Qui i risultati (se non gli autori) sono per lo meno più concordi e sommando i casi di Lancereaux e Paulesco, quelli di Huchard, di De Castro, di Boinet, di Fränkel, di Curschmann, di Klemperer, abbiamo una statistica molto probativa.

Anche qui però non mancano le dissensioni. V'è chi notifica (come Lancereaux, De Castro, Fränkel) delle *vere guarigioni* di aneurismi imponenti; v'è chi (come Lancereax, Klemperer, Huchard, Stadelmann) riferisce efficaci interventi con dette iniezioni in casi di emorragie molteplici; ma v'è invece chi, come Boinet, ammette come resultato del trattamento, solo un *notevole miglioramento*, che anche gli esiti delle autopsie praticate inducono a credere *temporaneo;* e v'è finalmente chi, come il von Leyden, assolutamente non potè continuare la cura iniziata per le insopportabili sofferenze che dette iniezioni arrecavano all'infermo, e, peggio ancora, Unverricht, che in seguito a tale trattamento, vide rapidamente morire un aneurismatico.

Non è facile, quindi, venire a delle conclusioni decisamente positive o negative dopo le discordanze testè accennate ed è quindi miglior cosa chiudere questo rapido sguardo dato alla letteratura, formulando le incertezze ancora esistenti su questo importante argomento.

I. — Le iniezioni ipodermiche di soluzioni gelatinose sono o non assorbite?

II. — Se assorbite, influiscono affrettando la coagulazione del sangue?

III. — Quale influenza esercitano tali iniezioni nella cura degli aneurismi?

IV. — Usate come emostatiche tali iniezioni sono realmente efficaci?

V. — Prescindendo dal loro valore terapeutico, sono esse perfettamente innocue?

CAPITOLO II. — PARTE SPERIMENTALE.

SOMMARIO. — Soluzione usata nelle nostre esperienze - Punto di coagulazione - Metodo del Virordt - Metodo usato nelle nostre esperienze - Coagulo superficiale - Coagulo totale - I Esperienza: Influenza delle iniezioni ipodermiche di gelatina sulla coagulabilità del sangue (nel coniglio) - Conclusioni - II Esperienza: Valutazione delle oscillazioni fisiologiche di coagubilità nelle 24 ore e influenza della gelatina su di esse (nel coniglio) - Conclusioni - III Esperienza: Influenza delle iniezioni endovenose di gelatina sulla coagulabilità del sangue (nel cane) - Conclusioni - IV Esperienza: Influenza delle iniezioni ipodermiche di gelatina sulla densità del sangue (nel cane) - Conclusioni - V Esperienza: Influenza delle iniezioni ipodermiche di gelatina sulla coagulabilità e sulla densità del sangue (nella donna) - Conclusioni.

Dinanzi alle conclusioni dubbiose del precedente capitolo, conclusioni dubbiose ed incerte che dalla discordanza dei risultati e dalla divergenza delle interpretazioni ne derivarono, pensai di tentare il metodo di Lancereaux e Paulesco nel campo sperimentale e in quello della clinica e devo tributare qui parole di sincero encomio all'egregio dott. Emiliano Bonetti, il quale mi coadiuvò efficacemente in queste mie ricerche sperimentali e cliniche.

Nelle esperienze, come pure nei casi clinici di cui riferirò più tardi, usai soluzioni di gelatina bianca del commercio: la proporzione era di due parti di gelatina per cento parti di una soluzione fisiologica di cloruro sodico.

Gelatina bianca del commercio . . .	gr.	20
Cloruro sodico	»	7.50
Acqua distillata	»	1000

Sciogliévo a caldo fino all'ebollizione, indi filtravo la soluzione raccogliendola in piccoli matracci previamente sterilizzati della capacità di circa 200 cmc. ciascuno. Chiudevo con ovatta la bocca dei recipienti, che successivamente sottoponevo a sterilizzazione per due ore a più riprese nell'apparecchio del Budenberg.

Lasciata alla temperatura ambiente, la soluzione si consolidava nei

matracci aderendo alle loro pareti. Prima di usarla immergevo il matraccio in un *bagno-maria* a 38° C. e a questa temperatura ho sempre praticato le mie iniezioni.

Una difficoltà non facile a risolversi fu quella di stabilire un indice del momento di coagulazione del sangue nella provetta, sì da poter confrontare esattamente fra di loro i diversi risultati.

Dai trattati di fisiologia trovai ben poco e noto qui il Virordt, che, in un tubo capillare in cui raccoglieva il sangue, disponeva previamente un lungo capello: con successive trazioni esercitate su un estremo di quest'ultimo, avvertiva il momento di coagulazione dall'impedito scorrimento del capello nel tubo.

Meglio però credetti di scegliere come punti di riferimento la formazione della prima pellicola del coagulo e la coagulazione in toto (rovesciamento della provetta senza che goccia di sangue ne scoli). Certo anche questo metodo non è esatto, non riuscendosi per tal modo che difficilmente a cogliere il preciso punto di coagulazione. Ma ove si pensi che nelle mie esperienze non è l'errore di qualche secondo che può decidere del risultato, si ammetterà che questo metodo è ancora il più spiccio e il meno artificioso.

Chiamerò *coagulo superficiale* la formazione della pellicola: *coagulo totale* il punto in cui, rovesciando la provetta, non ne scoli goccia di sangue.

I. ESPERIENZA. — Coniglio maschio adulto sano, peso gr. 2190.

Il 6 marzo, steso e legato il coniglio sulla tavola di operazione, in posizione supina, procedo all'isolamento della carotide destra. Praticata la tricotomia e la disinfezione del campo da operarsi, incido in corrispondenza della pulsazione carotidea nella regione omonima: divarico all'esterno lo sterno-cleido-mastoideo, scorgo così la carotide, la isolo con una sonda ottusa e sulla sonda la sollevo. Pongo un laccio il più alto possibile e a circa 1 cm. $^1/_2$ al disotto pongo una pinza a comprimere la arteria. Nell'interstizio fra il laccio e la pinza con una forbicina incido l'arteria per circa $^1/_5$ della sua circonferenza e nella ferita introduco il becco di flauto di una cannula di Frank, dirigendo il becco contro la corrente arteriosa e quindi allaccio strettamente su di essa le pareti del vaso. (Prima di essere applicata, la cannula di Frank fu lavata opportunamente in una soluzione di cloruro di sodio, quindi sottoposta ad una abbondante corrente d'acqua e successivamente sterilizzata nella stufa). Ciò fatto prendo una provetta, preparata analogamente alla cannula di Frank e mantenuta in un « bagno-maria » a 38° C., e in essa raccolgo dalla cannula di Frank (previo sollevamento della pinza che comprime la carotide) 10 cmc. di sangue a ore $17^h. 48'. 46''$. Indi allaccio l'arteria, tolgo la canula, suturo i tessuti e slego l'animale, che non pare risentire del trauma operativo.

Il coagulo *superficiale* si forma a ore $17^h. 52'. 56''$.
Il coagulo *totale* a ore $17^h. 54'. 27''$.

Il sangue impiegò *4' e 10''* a formare il coagulo superficiale e *5' e 40''* a coagularsi completamente.

Il giorno seguente, vale a dire il 7 marzo, a ore 15ʰ. 50' inietto nello stesso coniglio e precisamente nel cellulare lasso sottocutaneo della regione laterale dell'addome cmc. 20 della soluzione gelatinosa alla temperatura di 38° C., mediante una siringa Roux previamente sterilizzata. Sovrappongo alla puntura uno straterello di collodion. Là dove ho praticato l'iniezione si è formata una tumefazione che però sembra indolente alla pressione.

A ore 16ʰ. 49' dello stesso giorno, vale a dire un'ora dopo l'iniezione il volume del tumore è pressochè immodificato.

Procedo allora all'isolamento della carotide sinistra, con pratiche analoghe a quelle su riferite, ed estraggo dalla carotide sinistra 10 cmc. di sangue che raccolgo in provetta opportunamente preparata.

Il coagulo *superficiale* si forma ad ore 16ʰ. 51'. 20''.
Il coagulo *totale* si forma ad ore 16ʰ. 55'. 40''.

Il sangue dunque impiegò *2'. 20''* a formare il coagulo superficiale, *6'. 40''* a coagularsi completamente. Vale a dire raffrontando i dati del giorno innanzi con quelli di un'ora dopo le iniezioni gelatinose, ho: minuti 1'. 50'' di anticipo nella formazione del coagulo superficiale, e un ritardo di 1' nella coagulazione totale.

Il giorno seguente, 8 marzo, la tumefazione corrispondente al punto d'iniezione è perfettamente scomparsa.

A ore 16ʰ. 58'. 12'' (ossia 25ʰ. 8'. 12'' dopo l'iniezione gelatinosa), isolata la femorale destra nel coniglio in esperimento colle solite pratiche operatorie, estraggo 10 cmc. di sangue che raccolgo in una provetta a 38° C. opportunamente preparata.

Si forma il coagulo *superficiale* a ore 17ʰ. 1'. 46''.
Si ottiene il coagulo *totale* a ore 17ʰ. 4'. 45''.

Vale a dire, il sangue principiò a coagularsi *3', 34''* dopo l'estrazione e coagulò definitivamene dopo *6'. 33''*.

Riassumo in questa tabella i risultati degli esperimenti eseguiti:

ESPERIENZA I. — *Coniglio del peso di gm. 2190.*

Condizioni dell'animale	Coagulo parziale	Coagulo totale	Differenze dalla prima estrazione di sangue	
Condizioni fisiologiche. .	4'. 10''	5'. 40''	Coagulo superficiale	Coagulo totale
Dopo un'ora dall'iniezione	2'. 20''	6'. 40''	Anticipa 1'. 50''	Ritarda 1'
Dopo 25 ore dall'iniezione	3'. 34''	6'. 33'	Anticipa 36''	Ritarda 53''

Si ha cioè dopo un'ora dall'iniezione ipodermica un anticipo di 1'. 50'' nella formazione del coagulo superficiale; un ritardo di 1' nella coagula-

zione totale: e 25 ore dopo l'iniezione, troviamo un anticipo di 36″ nella formazione del coagulo superficiale e un ritardo di 53″ nella coagulazione totale.

Conclusioni. — La soluzione gelatinosa iniettata ipodermicamente non si assorbe apprezzabilmente nella prima ora: l'assorbimento avviene però lentamente e gradualmente nelle 24 ore. Quanto all'influenza sulla coagulabilità del sangue, possiamo dire che 20 cmc. di soluzione fisiologica di gelatina, al 2 °/₀, iniettati ipodermicamente, non la modificano sensibilmente, dando luogo a oscillazioni trascurabili.

II. Esperienza. — Coniglio maschio adulto sano, peso kg. 2. 250.

Il 6 marzo colla tecnica operatoria già descritta nella prima esperienza isolo e preparo la carotide destra ed estraggo a ore $18^h. 7'. 13''$, cmc. 10 di sangue, che raccolgo in una provetta mantenuta alla temperatura di 38° C.

Si forma il coagulo *superficiale* a ore $18^h. 8'. 46''$.
Si ottiene il coagulo *totale* a ore $18^h. 10'. 16''$.

Vale a dire il sangue imdiegò *1'. 33″* a iniziare la sua coagulazione e *3', 3″* a coagularsi completamente.

Colpito dalla differenza piuttosto accentuata fra la proprietà coagulante del sangue di questo coniglio rispetto a quella dell'altro che fu soggetto della 1ª esperienza, m'interessa osservare entro quali limiti fisiologicamente oscilli in uno stesso animale la proprietà coagulante, prescindendo dall'intervento delle iniezioni gelatinose e successivamente come tali iniezioni influiscano su queste oscillazioni stesse.

Epperò il giorno seguente (7 marzo) a ore $15^h. 32'. 7''$, pratico un nuovo salasso sulla femorale destra. Estraggo al solito cmc. 10 di sangue, che, raccolti in apposita provetta a 38°. C. dimostrano un coagulo *superficiale* a ore $15^h. 34'. 21''$: il coagulo *totale* a ore $15^h. 40'. 51''$; cioè si ha il coagulo superficiale dopo *2'. 14″* dall'estrazione, e il totale dopo *8'. 44″*. Vale a dire *senza che influenza alcuna abbia agito* (se non pure il salasso del giorno prima) ho un ritardo di *41″* nella formazione del coagulo superficiale e di *5'. 41″* nella coagulazione totale.

Inietto ad ore 16 dello stesso giorno, cmc. 20 di soluzione fisiologica gelatinosa al 2 °/₀ ipodermicamente nella regione preaddominale. Si forma una tumefazione corrispondente all'iniezione.

A ore $17^h. 10'. 14''$ (cioè circa un'ora dopo l'iniezione), previa preparazione della carotide sinistra, estraggo cmc. 10 di sangue che raccolgo in apposita provetta mantenuta a 38° C.

Ottengo il coagulo *superficiale* a ore $17^h. 11'. 49''$.
Ottengo il coagulo *totale* a ore $17^h. 19'. 5''$.

Vale a dire la coagulazione si iniziò dopo *1'. 35″* e si completò dopo *8'. 51″*, dopo un'ora dall'iniezione gelatinosa, ottengo cioè un anticipo di *39″* pel coagulo superficiale e un ritardo di *7″* pel coagulo totale: come si vede, questi dati sono assolutamente trascurabili.

L'8 marzo a ore $16^h. 23'. 58''$ (vale a dire 24 ore dopo l'iniezione) la bozza conseguente all'iniezione è pressochè scomparsa. Estraggo dalla

femorale sinistra del solito coniglio cmc. 10 di sangue che raccolgo in provetta a 38°.

Ottengo il coagulo *superficiale* a ore 16h. 25'. 40".
Ottengo il coagulo *totale* a ore 16h. 28'. 30".

Vale a dire il coagulo superficiale si formò dopo *1'. 42"* e il coagulo totale dopo *4'. 32.*

Dalla somma di queste esperienze risulta:

ESPERIENZA II. — *Coniglio del peso di gm. 2250.*

Condizioni dell'animale	Coagulo superficiale	Coagulo totale	Differenze dal 1° salasso	
Condizioni fisiologiche .	1'. 33"	3'. 3"	Coagulo superficiale	Coagulo totale
24 ore dopo nelle stesse condizioni (eccettuato il trauma operatorio). . .	2'. 14"	8'. 44"	Ritarda 41"	Ritarda 5'. 41"
Un'ora dopo l'iniezione. .	1'. 35"	8'. 51"	Anticipa 39"	Ritarda 7"
24 ore dopo l'iniezione. .	1'. 42"	4'. 32"	Anticipa 22"	Anticipa 4'. 12"

Si ha cioè che senza aver influito con alcuna iniezione, a distanza di circa 24 ore, nello stesso animale si ebbero oscillazioni di 39" nella formazione del coagulo superficiale e di 5'. 41" nella coagulazione completa. Raffrontando con i risultati ottenuti un'ora prima dell'iniezione quelli ottenuti un'ora dopo, si ha un'anticipo dl 39" nella formazione del coagulo superficiale e un ritardo di 7" nella coagulazione totale. E raffrontando gli stessi resultati ottenuti un'ora prima dell'iniezione con quelli ottenuti 24 ore dopo, troviamo un anticipo di *22"* nella formazione del coagulo superficiale e un anticipo di *4'* e *12"* nella coagulazione totale, *risultato questo che potrebbe essere positivo per la proprietà coagulatrice delle iniezioni di gelatina sottocutanee, qualora non si fossero verificate, anche indipendentemente dalle iniezioni, oscillazioni fisiologiche di 5' e più nel periodo delle 24 ore nello stesso animale.*

Conclusioni. — Anche da questa esperienza risulta che nelle prime 24 ore la soluzione iniettata ipodermicamente, venne assorbita. Risulta ancora come anche in normali condizioni, nello stesso animale possano verificarsi ritardi o anticipi di più di 5' nella coagulazione del sangue, durante il periodo delle 24 ore. Di più ancora, una iniezione di 20 cmc. di soluzione fisiologica di gelatina al 2 %, ha un anticipo di 4'. 12" nella coagulazione totale del sangue dopo 24 ore dalla iniezione. Tale dato però come conseguenza delle iniezioni gelatinose, è infirmato dal'a conclusione precedente.

ESPERIENZA III. — Mi piace di ripetere le esperienze di Dastre e Floresco (riducendo al 2 % il titolo della soluzione gelatinosa) sulle iniezioni endovenose di gelatina.

A tal uopo utilizzo un cane maschio adulto sano, del peso di kgr. 15. 500.

Previa tricotomia e disinfezione del campo operatorio, isolo e preparo la vena tibiale e l'arteria femorale sinistra. D lla femorale, mediante una cannula di Frank opportunamente applicata, estraggo cmc. 20 di sangue che raccolgo in una provetta appositamente preparata e mantenuta a 38° C. in bagnomaria.

L'estrazione vien fatta a ore 16h. 44'. 45".

Il coagulo completo si ha ad ore 16h. 51'. 16".

Si ha quindi, che la coagulazione è durata *6'. 31"*.

Previa compressione dell'arteria con pinza emostatica, estraggo la canula di Frank, che sostituisco con una nuova perfettamente uguale alla prima, previamente preparata.

Inietto ad ore 17". 5' cmc. 31 di gelatina (nella soluzione fisiologica del 2 %) nella vena tibiale, mantenendo la gelatina a 38°. C. di temperatura.

Estraggo a ore 17h. 9'. 20" (ossia circa 5' dopo l'iniezione endovenosa) dalla arteria femorale cmc. 20 di sangue che coagula completamente a ore 17h. 11". 45".

Vale a dire che il sangue è coagulato in 2'. 25".

Si ebbe cioè un anticipo di 4'. 6" sul coagulo fisiologico.

Tolto dal tavolo d'operazione il cane è scosso da tremiti muscolari intensi e da forte dispnea. La temperatura rettale è di 38°. 4 : nella sera sale a 38°. 8'. Il giorno dopo a poco a poco si riprende e migliora.

Conclusioni. — Da questa esperienza risulta realmente come le iniezioni endovenose di gelatina abbiano la proprietà di affrettare la coagulabilità del sangue, che nel nostro caso alla distanza di circa 15' dalla prima estrazione è di 5' dall'iniezione, ridusse il suo tempo di coagulazione a 2'. 25", da 6'. 31". In questo caso non si può pensare alle oscillazioni fisiologiche dipendenti da speciali stati dell'animale, le quali dando cifre di coagulabilità diverse nelle 24 ore, possano nel nostro caso simulare un anticipo dovuto alle iniezioni stesse: le esperienze nel nostro caso si sono ripetute a brevissima distanza e se a causa alcuna si deve attribuire l'anticipo, è logico farlo dipendere dall'iniezione *endovenosa* di gelatina.

Di più dalla presente esperienza risulta, come in seguito alla iniezione si abbia avuto aumento della temperatura e fenomeni nervosi abbastanza notevoli, che però successivamente dileguarono.

ESPERIENZA IV. — Proponendomi di ricercare quale modificazione inducano sulla densità del sangue le iniezioni ipodermiche di gelatina, procedo alla seguente esperienza.

Cane maschio adulto sano, peso kgr. 23. 500.

Legato il cane sulla tavola di operazione in posizione supina, previa tricotomia e disinfezione della parte, procedo all'isolamento e alla preparazione dell'arteria femorale, come pure all' introduzione della cannula di Frank, per mezzo della quale estraggo cmc. 25 di sangue, che raccolgo in un picnometro a ore 11,20 del 7 marzo 1899. Alle ore 12 dello stesso giorno (cioè 40' dopo l'estrazione) procedo al pesaggio.

La tara del picnometro è di gr. 10,3731.

Il peso lordo è di gr. 36. 76320.

Il peso del sangue (25 cmc.) è di gr. 26.3901.

26. 3901 — 25 = 1. 3901

1. 3901 × 4 = 5. 5604.

Ottengo così una densità di *1055. 604*.

A ore 12. 30′ dello stesso giorno inietto nel cellulare sottocutaneo pre-addominale del cane in esperimento cmc. 200 di soluzione fisiologica gelatinosa al 2 ‰. L'iniezione dà luogo a due vistose tumefazioni nei due punti in cui vennero praticate. Ad ore 15. 38′ (cioè 3 ore dopo l'iniezione) ripeto il salasso sulla femorale destra, colle solite pratiche, ed estraggo cmc. 25 di sangue, che raccolgo nel picnometro.

Le tumefazioni persistono pressochè immodificate.

A ore 16. 28′ (cioe 50′ dopo l'estrazione) procedo alla pesata.

Tara del picnometro gr. 12. 4314.

Peso lordo gr. 38. 8088.

Peso del sangue (cmc. 25) gr. 26. 3774.

26. 3774 — 25 = 1. 3774.

1. 3774 × 4 = 5, 5096.

Densità = *1055. 096*.

Tre ore dopo l'iniezione di 200 cmc. di soluzione gelatinosa, la densità del sangue dell' animale in esperimento è discesa da 1055. 604 a 1055, 096, modificazione questa trascurabile, perchè compresa nei limiti di oscillazione normale. Al domani (8 marzo) a ore 10. 28′ (22 ore dopo l'iniezione) colla solita tecnica estraggo dalla carotide destra del cane cmc. 25 di sangue che raccolgo nel picnometro.

Le tumefazioni da iniezioni sono diminuite di volume.

Faccio la pesata a ore 11. 8′ (cioè 40′ dopo l'estrazione).

Tara del picnometro gr. 10. 3731.

Peso lordo gr. 36. 806.

Peso del sangue (cmc. 25) gr. 26. 4329.

26. 4329 — 25 = 1. 4329.

1. 4329 × 4 = 5. 7316.

Densità = *1057. 316*.

Ventidue ore dopo l'iniezione di gelatina la densità del sangue (raffrontandola colla pesata del sangue prima dell'iniezione) è salita da 1055. 604 a 1057. 316: si ha cioè una differenza di 1. 712, che potrebbe essere dato da un'influenza della gelatina, come potrebbe rientrare nel campo di quelle oscillazioni fisiologiche, che si possono riscontrare in uno stesso animale nel corso d'una giornata,

L'indomani ancora (9 marzo), preparata la carotide sinistra dello stesso animale, pratico col solito metodo un nuovo salasso arterioso, pel quale raccolgo cmc. 25 di sangue nel picnometro a ore 8^h. 52′ (cioè 44 ore dopo l'iniezione di gelatina). (Osservo come le tumefazioni da iniezioni sieno completamente scomparse). A ore 9^h. 30′ (cioè dopo 38′ dall'estrazione) procedo alla pesata:

Tara del picnometro gm. 12. 4314.

Peso lordo gm. 38. 7804.

Peso del sangue (25 cmc.) gm. 26. 3490.

26. 3490 — 25 = 1. 3490.

1. 3490 × 4 = 5. 3960.

Densità = *1053,960.*

Decisamente da questa esperienza risulta come dopo 44 ore dalla iniezione la densità del sangue dell'animale in esperimento sia discesa (sempre nei limiti normali) e si abbia dalla densità fisiologica (I pesata), una differenza di 1. 644.

Conclusioni. — Da quest'ordine di esperienze risulta che in un cane del peso di kg. 23. 500, l'assorbimento di cmc. 200 di soluzione gelatinosa fisiologica al 2 per cento è abbastanza lento, sebbene graduale e progressivo, e però dopo 48 ore l'assorbimento può ritenersi completo. La densità del sangue viene sensibilmente aumentata (sempre però nel confine delle oscillazioni fisiologiche), dopo 24 ore dall'iniezione, discende sensibilmente 48 ore dopo.

Esperienza V. — Praticando a scopo terapeutico delle iniezioni ipodermiche gelatinose in un'ammalata, che sarà soggetto di particolare trattazione nella parte clinica di questa mia tesi, volli osservare come la coagulabilità e la densità del sangue venissero influenzate e fino a quanto, dall'introduzione delle soluzioni gelatinose.

Il 13 marzo 1899, pratico all'inferma un leggiero salasso, incidendo la vena cefalica destra, con cui estraggo circa 15 cmc. di sangue. Di questi, 5 cmc. vengono raccolti in una provetta opportunamente preparata e mantenuta alla temperatura di 38° C. in un « bagno maria ». Si forma il coagulo totale dopo *4'. 5"*. Di più avendo previamente preparata una miscela di benzolo e cloroformio, la cui densità, misurata col densimetro sia 1050, opero quel che segue: porto la punta di un contagocce a contatto del sangue ottenuto, e ne faccio salire una goccia nel tubetto, previa leggiera pressione praticata sulla membranella di cautciù. Immergo il cilindretto profondamente nella miscela e faccio uscire la gocciolina introdotta: modifico con opportune aggiunte dell'un e dell'altro componente la densità della miscela stessa fino a che la gocciolina si mantenga sospesa; allora la densità della miscela misurata col densimetro mi dà la densità del sangue; nel mio caso, *1046*.

A ore $10^h. 30'$ pratico una iniezione ipodermica di 170 cmc. di soluzione gelatinosa al 2 per cento.

A ore $8^h. 12'$ del giorno seguente pratico un salasso sulla cefalica sinistra con cui estraggo circa 20 cmc. di sangue.

Ripeto ancora le prove come sopra.

Ottengo che cmc. 5 di sangue, raccolti in una provetta mantenuta a 38° C., dànno un coagulo totale dopo *2'. 17"*. La densità misurata col metodo del Roy su descritto è *1050*.

Conclusioni. — In seguito alle iniezioni ipodermiche di gelatina anche in questo caso otteniamo delle lievi oscillazioni perfettamente corrispondenti ai risultati delle esperienze precedenti; però siccome queste oscillazioni, sia pel tempo di coagulazione, come pure per la densità del sangue, permangono nei limiti della normalità, così è dubbio se esse dipendano effettivamente da una influenza delle iniezioni gelatinose.

CAPITOLO III. — PARTE CLINICA.

Sommario: Divisione dei casi clinici – Tecnica seguita nelle iniezioni – I gruppo: Iniezioni gelatinose nella cura degli aneurismi – 1° caso: Considerazioni – 2° caso: Considerazioni - 3° caso: Considerazioni – II gruppo: Iniezioni gelatinose nell'emostasi delle emottisi – 1° caso: Considerazioni – 2° caso: Considerazioni – 3° caso: Considerazioni – Conclusioni generali del lavoro.

Divido i casi clinici trattati colle iniezioni fisiologiche di gelatina per via ipodermica in due gruppi: in un primo gruppo comprendente tre casi di *aneurismi curati col metodo Lancereaux e Paulesco*: in un se-

condo gruppo, pure di tre casi, in cui usai dette *iniezioni come mezzo emostatico in copiose ed insistenti emottisi.*

Quanto alla tecnica seguita nel praticare le iniezioni gelatinose poco o punto differenzia da quella consigliata per le comuni iniezioni. Lavo anzitutto con acqua e sapone la regione glutea e successivamente con olio essenziale di trementina: disinfetto poscia con soluzione di sublimato corrosivo all'1 per mille. Infiggo quasi completamente l'ago della siringa Roux (previamente sterilizzata) trafiggendo a tutto spessore i tessuti e inietto da 100 a 200 cmc. per volta in successive riprese, nel tempo massimo di 12', mantenendo la soluzione gelatinosa a 38°. C. in « bagno maria ». Fatta l'iniezione, corrispondentemente alla puntura sovrappongo uno straterello di collodion. Pratico un leggiero e breve massaggio sul tumore da iniezione e consiglio per qualche ora al malato la decombenza bocconi.

I Gruppo.

Iniezioni gelatinose nella cura degli aneurismi.

Caso I. — Beleno Adele, casalinga, di anni 35, nubile. Entra in Clinica il 2 dicembre. Gentilizio puro. Fu mestruata a 18 anni. Dieci anni fa, ebbe metrorragie copiose che la costrinsero a letto per circa 50 giorni e che si ripeterono l'anno seguente. Nel marzo 1898, avvertì una gonfiezza al piede sinistro; in seguito alla comparsa e alla persistenza di dolori vaghi alla regione addominale dovuti a un rene mobile, nonchè per il ripetersi di accessi stenocardici che la incoglievano ad intervallo di un mese, l'ammalata riparò in Clinica.

All'esame dell'apparecchio circolatorio al suo ingresso si nota: urto della punta nel 5° spazio intercostale, diffuso anche nel 6° e fino all'ascellare anteriore sinistra. L'impulso è forte, scuotente. Si palpa un fremito presso il focolaio della punta, percepibile anche più in alto e in dentro fin'oltre la marginale destra dello sterno: polso epigastrico. Alla percussione i diametri trasverso e verticale del cuore sono aumentati. Esiste marcata ottusità retrosternale. All'ascoltazione: un soffio diastolico-presistolico alla punta e il 1° tono impuro, soffiante. Sul focolaio dell'aorta due soffi, dei quali il diastolico aspro, quasi rumore di sega, L'esame delle arterie periferiche rivela una pulsazione visibile e palpabile all'aorta nella fossetta del giugulo. Un intervallo notevole divide l'urto della punta dal polso della carotide: esiste, ma non costante, il doppio soffio di Durosier alla femorale. All'esame radioscopico del torace si dimostra una ectasia dell'aorta presso l'arco, una bozza pulsante che si stende lateralmente allo sterno in corrispondenza del 1°-2° spazio intercostale, presso il cuore ingrossato.

Il 22 dicembre insorge nella notte un violento accesso stenocardico, con cardiopalmo sì intenso che le pulsazioni del cuore riescono dolorose. Contemporaneamente a ciò, difficoltà nella respirazione, quindi dispnea intensa. Tale accesso si ripete la notte del 26 dicembre con dispnea

e nausea che durarono fino al mattino. Si sottopone l'inferma alla dieta lattea.

Il *2 gennaio* si pratica un'iniezione ipodermica di 100 cmc. di gelatina bianca al 2 per cento nella natica sinistra. Segue bruciore locale, che perdura tutta la notte e poscia scompare a poco a poco, lasciando solo una discreta dolorabilità alla pressione. Così pure dopo l'iniezione, l'inferma avvertì un acuto dolore alla regione epigastrica, senso che durò fino alla notte e poi scomparve. La temperatura si eleva nelle prime 24 ore da 36° a 37°. 1. Nei giorni seguenti non si verificano segni di infiltrazione o di altro processo locale. Dopo 5 giorni dalla iniezione si ascoltano i soffi leggermente attenuati sui diversi focolai: il battito della punta è meno energico e così pure il polso all'epigastrio e al giugulo; così la pulsazione nel secondo spazio intercostale destro è meno forte ed appena visibile. Dura l'asincronia fra battito della punta e pulsazione dell'arco al giugulo.

L'*8 gennaio* (6 giorni dalla prima iniezione), pratico una seconda iniezione di gelatina di cmc. 160 nella natica destra. Dopo l'iniezione, i soliti dolori e bruciori locali, che si attenuano coll'applicazione di una vescica di ghiaccio sul tumore da iniezione, la cui cute non si presenta nè esageratamente tesa, nè infiammata: brividi di freddo; elevazione termica da 36°.5 a 37°.7; insonnia e agitazione nella notte. Tutti questi fatti però scompaiono in tre giorni.

Il *15 gennaio* (7 giorni dopo la seconda iniezion), inietto altri 200 cmc. di soluzione gelatinosa. Ne conseguono leggieri dolori locali, elevazione termica da 36°.4 a 37°. 7. Questi fenomeni sono però più miti dei precedenti e dileguano presto. Il 20 gennaio l'ammalata si alza ed avverte un notevole miglioramento del suo stato: non avverte più vertigini, spossatezza, cardiopalmo, dispnea come per l'innanzi. Il battito della punta è meno energico, la pulsazione al giugulo appena percettibile, come pure il polso all'epigastrio. I soffi sono meno intensi su tutti i focolai. Scomparso l'impulso ritmico al 2° spazio intercostale destro. Persiste l'asincronia fra il battito della punta e quello della carotide. L'esame radioscopico dimostra riduzione notevole di volume nella bozza pulsante, sì da debordare di poco colla sua opacità da quella dello sterno. La bozza pulsante verso destra è pressochè scomparsa: alquanto più accentuata a sinistra di quello che nol fosse nel primo reperto.

Il *24 gennaio*, nuova iniezione di 200 cmc. di gelatina. Dolore mediocre, scompare nella giornata. Brividi, calore, polso e respiro frequenti, cefalea frontale, battito energico della punta, polso carotideo scuotente, polso al giugulo più intenso, soffio aspro sull'aorta. Al giorno seguente di questi fatti non rimangono che quelli pertinenti all'apparecchio circolatorio e anche questi attenuati. Nel corso di una settimana i fatti sono dileguati: si ascolta un soffio un po' più intenso sul focolaio della polmonare, dove esiste pure un leggiero impulso ritmico. Presso l'angolo della scapola i toni si percepiscono evidenti, un po' ottusi, ma non soffianti.

Il *6 febbraio*, iniezione di 220 cmc. di gelatina. Nessun fatto reattivo dolorifico e termico. Attenuazione dei fenomeni cardiaci: meno energiche le pulsazioni al giugulo e all'epigastrio. L'inferma si alza e non avverte alcun disturbo subbiettivo in alcun apparecchio organico.

Il *23 febbraio*, iniezione di cmc. 200 di soluzione gelatinosa. Nessuna reazione: i fatti persistono notevolmente attenuati.

Il *13 marzo*, iniezione di 170 cmc. di gelatina. Nessuna reazione. Fatti cardiaci persistenti nel loro miglioramento.

L'ammalata esce di clinica il 15 marzo notevolmente migliorata: non esiste più polso epigastrico; scomparso il fremito alla marginale destra dello sterno: scemata e quasi impercettibile l'energia dell'impulso al giugulo. Area di ottusità alla percussione sensibilmente diminuita in basso ed all'esterno. Scomparso il doppio soffio i Durozier. Persiste l'asincronia fra il battito della punta e delle carotidi. Rivista dopo 8 mesi di sospensione della cura, l'inferma si trova sempre nelle medesime buone condizioni.

Nota. — Nelle prime 48 ore ho sempre veduto pressochè totalmente scomparso il tumore da iniezione.

Considerazioni. — Nel caso testè descritto, evidentemente fino dalle prime iniezioni di gelatina notiamo un manifesto miglioramento dei fatti morbosi e le successive iniezioni accompagnate da riposo e da dieta lattea, accentuano sempre più questo miglioramento, tanto che dopo 3 mesi e mezzo di degenza in clinica e dopo circa 2 mesi di cura col metodo Lancereaux, l'ammalata al suo egresso presenta riduzione dell'area oscura corrispondente alla bozza pulsante (radioscopia), riduzione dell'ottusità retrosternale in basso ed all'esterno; scomparsa del polso epigastrico: reso pressochè impercettibile il polso al giugulo; scomparso il fremito alla marginale destra dello sterno, come pure il doppio soffio di Durosier. In 7 riprese furono iniettati cmc. 1250 di soluzione gelatinosa al 2 per cento: si ebbero nelle prime 4 iniezioni, subito nelle prime 24 ore, reazioni termiche con un massimo di 37°. 7; bruciori locali corrispondenti alla puntura, cefalea gravativa. Questi fatti però (più accentuati nella 1ª iniezione, più attenuati nelle 3 successive) non si appalesano affatto nelle ultime 4 iniezioni. La durata di questi fenomeni reattivi non superò mai le 72 ore. Le tumefazioni da iniezioni, scomparvero sempre nelle successive 48 ore: non si verificarono mai segni d'infiltrazione o di altro processo locale.

Caso II. — Massa Felice, da Altavilla Monferrato, di anni 28, guardia municipale, celibe, entra in Clinica il 29 aprile. Gentilizio puro. Blenorragia pregressa. Circa due anni or sono avvertì dolori localizzati alla parte inferiore della regione ombelicale, più accentuati nelle ore notturne. Nel febbraio u. d. tali dolori si accentuarono sempre più e solo trovavano attenuazione nella posizione eretta. Le condizioni dell'infermo andarono sempre più deperendo e coll'estendersi dei dolori, questi venivano come a costituire una fascia dolorosa intorno all'addome e ai lombi, manifestandosi altresì senso di peso all'epigastrio accentuatesi dopo i pasti. Al suo ingresso, all'ispezione dell'addome si osserva un movimento ritmico di sollevamento in corrispondenza della regione epigastrica, il quale si presenta sincrono colla rivoluzione cardiaca. La palpazione riesce dolorosa in tutta la regione epigastrica e specialmente 2 cm. sopra l'ombelico. Quivi la mano palpante riceve un urto ritmico, sincrono colla dia-

stole radiale. In questa regione si riesce a circoscrivere la massa pulsante, di forma irregolarmente ovoidea, col grande asse longitudinale: essa si presenta immobile negli atti respiratori e si allontana dalla mano palpante nelle ispirazioni forzate. Alla percussione si riscontra una zona ipofonetica irregolarmente quadrangolare di circa 5 cm. di lato, situata quasi completamente a sinistra del terzo inferiore della linea xifo-ombelicale. All'ascoltazione si percepisce un tono ottuso, quasi soffiante, sistolico. Il cuore è nei suoi limiti normali. Il 1° tono alla punta è accentuato ed ha carattere aspro; il 2° sull'aorta è ottuso. Si hc un notevole ritardo del polso delle femorali rispetto al battito della punta e a quello delle altre arterie della metà superiore del corpo. Al giugulo si ha un impulso accentuato. I dolori si esacerbano e si irradiano nella notte: restano più circoscritti e più miti nel giorno. Si applica vescica di ghiaccio e si somministra 1 gr. di ioduro di potassio, nonchè 30 goccie di ergotina quotidianamente. L'infermo è apiretico.

Il *9 maggio* si pratica un'iniezione di cmc. 200 di soluzione gelatinosa nella natica destra: si ha conseguentemente un elevarsi della temperatura da 36°. 6 a 38°. 5, che con lievi remittenze si sostiene anche il giorno seguente: indi la curva termica ritorna all'apiressia. I dolori si esacerbano, sì che a detta dell'infermo mai furono da lui risentiti così intensi e si diffondono alla regione lombare e al di sotto dell'ombelico fino all'ipogastrio. Inoltre accusa disappetenza e cefalea intensa. La mattina seguente, compaiono anche contrazioni tonico-cloniche nei muscoli del braccio destro e nell'orbicolare delle palpebre. L'11 maggio però i dolori si circoscrivono al tumore: perdura invariato l'impulso epigastrico e il volume del tumore aneurismatico. Dura la disappetenza e la cefalea: nei giorni successivi anche questi fatti però si dileguano. Quattro giorni dopo l'iniezione, palpando il tumore pulsante, si sente alquanto diminuita la sua massa, come pure diminuita è l'intensità dell'impulso. (Si continua la somministrazione quotidiana di 30 goccie di ergotina). Verso il 16 maggio, senza cause apprezzabili, dolori e impulso si riaccentuano sempre però circoscritti all'epigastrio.

Il *19 maggio* si ripete l'iniezione di 200 cmc. di gelatina, in seguito alla quale la temperatura sale bruscamente da 36°. 4 a 39°, per ridiscendere all'apiressia il mattino seguente. I dolori non si esacerbano gran che e così neppure l'impulso: ricompaiano le contrazioni tonico-cloniche dei muscoli dell'arto superiore destro e dell'orbicolare delle palpebre, con acme nelle 12 ore e successivo decremento. Ricompare la cefalea. Questi fatti pressochè invariati si continuano anche il giorno seguente. Si ascolta sulla regione epigastrica il 2° tono soffiante. Nei giorni successivl i dolori decrescono e solo si ha qualche riacutizzazione a lunghi intervalli. Il volume del tumore si è molto ridotto, l'impulso è meno intenso, persiste il soffio epigastrico. L'ammalato è sempre degente in Clinica.

Considerazioni. — In questo caso, dirò anzitutto che ci troviamo dinanzi ad un soggetto nevrastenico, come potei sincerarmene a chiare note seguendo l'infermo nelle diverse sue fasi. I suoi fenomeni morbosi acquistano però una fisonomia speciale che gli deriva dal fondo nevrastenico generale, ond'è che qui per interpretare rettamente i fenomeni, dovremo sfrondarli dalla loro veste nevropatica. Se noi ci fissiamo ai fatti pertinenti all'apparecchio circolatorio e precisamente all'aneurisma

dell'aorta addominale, vediamo come già in seguito alla 1ª iniezione di gelatina, superata la crisi reattiva, essi segnino un notevole miglioramento. Infatti 5 giorni dopo l'iniezione di 200 cmc. di soluzione gelatinosa, noi troviamo ridotto il tumore pulsante, come pure diminuito il suo impulso e i dolori, i quali più non si irradiano alla regione lombare e ipogastrica, ma permangono ridotti e circoscritti al tumore stesso. Ciò valga anche per la 2ª iniezione. Quanto all'esuberanza dei fatti reattivi, dipende anch'essa dal *substratum* nevrastenico, giacchè qualunque influenza anormale agisca su un organismo a sistema nervoso vulnerabile, susciterà fenomeni reattivi più esagerati di quelli che si avrebbero qualora la stessa causa agisse su un individuo a sistema nervoso meno debilitato.

Caso III. — Boroli Napoleone da Bologna, di anni 37, calzolaio, ammogliato; entra in Clinica il 29 marzo 1899. Infezione venerea pregressa. Pleurite pregressa. Nel gennaio u. d. avvertì leggeri dolori che dalla regione lombare sinistra si diffondono lungo la metà inferiore del torace sinistro. Questi dolori si irradiavano pure alla regione anteriore del torace e al di sotto dell'arco costale. L'infermo attribuisce questi fatti a uno sforzo fatto nel sollevare una cassa del peso di circa 50 kg. Tali dolori si diffusero in seguito alla regione lombare sinistra, alla regione sacrale e dorsale, e lungo la colonna vertebrale e la metà inferiore del torace sinistro, diventando sempre più intensi e accentuandosi specialmente di notte tanto che l'infermo non poteva riposare ed era obbligato a tenere la posizione seduta anche di notte. Pennellò le parti dolenti con ittiolo senza vantaggio e quindi ricoverò in Clinica. Apiretico, al suo ingresso presenta i seguenti fatti. Premendo sulle apofisi spinose, dalla IX vertebra dorsale in basso, si provoca dolore, come pure sui punti del Vallaix dalla VII costa in basso a sinistra. A destra si hanno solo dolenzie nella zona omologa. Cuore normale. Durante la sua degenza in Clinica i dolori subiscono lievi remittenze alternantisi con forti esacerbazioni. (Si somministra bromuro e ioduro di potassio, < antipirina *centgm. 50*, acetanilide *centgm. 10*, muriato di chinino *centgm. 10* >: si praticano anche iniezioni di morfina). Il 16 aprile si riesce a palpare nella metà sinistra della regione epigastrica un urto ritmico sincrono colla sistole cardiaca: cercando di approfondare la mano palpante, si rileva che quest'urto proviene da un corpo non bene apprezzabile ne' suoi confini, di forma irregolarmente ovoidea. Alla percussione si ha quivi un'area ipofonetica, all'ascoltazione si percepisce nettamente un soffio sincromo colla sistole cardiaca. I dolori si esacerbano sempre più e i fatti testè descritti si rendono sempre più manifesti.

Il *9 maggio* si pratica un'iniezione di gelatina di 200 cmc.: ne consegue un'elevazione termica da 36°.4 a 38°.5 con remittenze successive e nuove elevazioni il dì dopo fino a 38°: indi apiressia. I dolori alla regione lombare si fanno più intensi; l'ammalato accusa forte cefalea e disappetenza spiccata. L'impulso epigastrico si fa più manifesto e palpando in essa regione, si rileva un notevole ingrossamento del tumore pulsante. Compaiono altresì sudori notturni, nausea e vomito. Cinque giorni dopo l'iniezione però i dolori diminuiscono alquanto, per riacutizzarsi 6 giorni

dopo e precisamente il *20 maggio*, giorno in cui si pratica una nuova iniezione di cmc. 200 di gelatina. Si osserva conseguentemente un'elevazione termica da 36°.7 a 38°.4: nelle 24 ore però la curva termica ritorna all'apiressia. Si esacerbano i dolori, compare intensa cefalea e dolori alla nuca: aumenta l'impulso epigastrico. Dopo circa 36 ore però i dolori si attenuano fino a scomparire, il soffio pure sparisce, e così diminuisce anche l'impulso epigastrico. La massa pulsante alla palpazione non è diminuita apprezzabilmente, le condizioni subbiettive dell'infermo sono però migliorate.

Considerazioni. — Anche in questo caso dobbiamo ripetere ciò che abbiamo detto pel precedente. Ci troviamo anche qui di fronte a un soggetto decisamente nevrastenico. Però se poniamo mente unicamente al fatto aneurismatico, vediamo come in seguito alla prima iniezione si abbia un evidente peggioramento dei fatti morbosi: infatti la bozza pulsante si appalesa ingrossata, l'impulso appare più violento, i dolori sono più diffusi e più intensi. Ripetendo però l'iniezione, dileguati i fenomeni reattivi, i dolori scompaiono quasi completamente, diminuisce l'impulso della bozza aneurismatica, pure non avendosi apprezzabili modificazioni del suo volume; così pure scompare il soffio sulla bozza pulsante. Questi fatti parlano chiaramente di un miglioramento conseguente alle iniezioni gelatinose. Quanto alla scomparsa del tumore conseguente all'iniezione, essa avviene quasi completamente nelle prime 48 ore.

II Gruppo.

Iniezioni gelatinose nell'emostasi delle emottisi.

Caso I. — Giacomo Colini, di 27 anni, arrotino, da Trento: entra in Clinica il 27 dicembre. Gentilizio puro. Tossicoloso da un mese: ebbe leggiere emottisi; brividi di freddo, cefalea, sudori notturni, disappetenza, dimagramento, disturbi intestinali. Fatti di broncoalveolite cronica all'apice destro con fatti distruttivi manifesti. Nell'espettorato si riscontrano all'esame microscopico numerosi bacilli di Koch, cocchi isolati, qualche streptococco. Il 23 febbraio peggiora in seguito al manifestarsi di una discreta emottisi, che, malgrado somministrazione di ergotina, segala cornuta e oppio, nonchè applicazione di ghiaccio alla regione precordiale, si ripete costantemente nei giorni successivi con qualche oscillazione nella sua quantità. Al 10° giorno di emottisi, si interviene praticando un' iniezione di 200 cmc. di gelatina al 2 % nella natica destra, a ore 16 del 4 marzo. Alla mattina del 5 marzo l'emottisi continua ancora abbondante: si pratica un' iniezione di 200 cmc. di soluzione gelatinosa nella natica sinistra. Al mattino del giorno 6 l'emottisi è quasi cessata e non si ha altro che l'emissione di un espettorato denso colorato in rosso-bruno. Il polso è sempre frequente come pure il respiro. Le condizioni subbiettive sono leggermente migliorate. Al 7 mattina si rinnova l'emottisi sebbene in grado minore: si iniettano altri 200 cmc. Alla sera l'emottisi è quasi cessata. Il giorno 8 marzo l'emottisi riprende e non cessa anche rinnovando l'intervento dell'ergotina, ma continua infrenabile fino alla morte dell' infermo che avviene il giorno 12.

Considerazioni. — Noi vediamo qui come in emottisi renitenti ai comuni trattamenti, le iniezioni ipodermiche di gelatina in un periodo abbastanza breve riescono a frenare l'emorragia per ben due volte: ma, a vero dire, quest'emostasi è tutt'affatto temporanea e la sua durata, come si vede, è assai breve. Anche in questo caso le iniezioni di gelatina non diedero luogo a fenomeni locali degni di nota: la dolorabilità fu minima, la curva termica intermittente quotidiana, non fu inflenzata dalle iniezioni stesse. L'assorbimento avvenne come al solito abbastanza rapidamente.

Caso II. — Artirio Giuseppe, da Genova, di anni 29, accenditore di gas, entra in clinica il 21 marzo. Il padre morì di tubercolosi polmonare. Da qualche anno è tossicoloso, specialmente nell'inverno. Ai primi del marzo ebbe un'emottisi imponente, mentre attraversava un periodo di apparente benessere. A questo fatto si aggiunse febbre, debolezza, disappetenza. Al suo ingresso presenta fatti di bronco-alveolite circoscritta all'apice destro. L'espettorato emo-muco-salivo-purulento presenta all'esame microscopico abbondanti bacilli Koch. È apiretico. Appena entrato in clinica vien colto da una discreta emottisi che resiste a somministrazioni di ergotina. Il *22 marzo*, alle 10, si pratica un'iniezione di 200 cmc. di gelatina e si applica una vescica di ghiaccio sulla regione precordiale: si ha un aumento termico da 37° a 38°. 9. Cessa la tosse, cessa assolutamente l'emottisi fino a sera. Riprende modicamente nella notte. Alle 9 $^1/_2$ del *23 marzo* altra iniezione di 200 cmc. di gelatina. La temperatura sale da 36°. 6 a 38°. 5. L'emottisi diminuisce notevolmente e si riduce a pochi sputi sanguigni. Al *24*, alle ore 16, nuova iniezione di 200 cmc. di gelatina: nuova elevazione termica da 37° a 38°. 5: l'emottisi parrebbe frenata per qualche ora, ma si accentua ancora nella notte del *25 marzo.* Al mattino dello stesso giorno si ripete l'iniezione di 200 cmc. di gelatina. L'emottisi decresce, l'espettorato diviene meno sanguigno e meno denso, si fa più scarso nei giorni successivi e si riduce a 2-3 sputi in tutto il giorno. Si somministrano dal 26 in poi 40 goccie d'ergotina al giorno. Al 3 aprile, nello scarso espettorato ogni traccia di sangue è scomparsa. Il giorno 13 aprile l'infermo esce di Clinica notevolmente migliorato.

Considerazioni. — Qui sebbene l'esito sia lieto, l'influenza delle iniezioni gelatinose parmi debba essere interpretata ancora come nel caso precedente. È vero che conseguentemente ad ogni iniezione l'emottisi viene ad arrestarsi rapidamente, ma è pur vero che tale emostasi dura brevissimo tempo. Resta anche alquanto dubbio se la cessazione finale sia portata dalle iniezioni stesse, o non piuttosto avvenga spontaneamente: ciò dico pel fatto che dopo l'ultima iniezione, piuttostochè troncata, l'emorragia va lentamente esaurendosi per gradi. Anche qui ad ogni iniezione risponde un'elevazione termica, il cui massimo è 38°. 5: nessun fenomeno di reazione locale si appalesa, se si eccettui un leggiero bruciore: la bozza da iniezione scompare quasi completamente nelle 48 ore.

Caso III. — Chiarini Pio, da Faenza, di anni 33, commesso, celibe, entra in Clinica il 31 gennaio. Infezione venerea pregressa. È bevitore, fumatore ed abusò smodatamente di piaceri sessuali. A 22 anni ebbe una leggiera emottisi. Tre mesi prima del suo ingresso in clinica fu colto da una nuova emottisi che continuò abbondante per circa 12 ore. A questo

fatto si aggiunsero sudori notturni, dolori articolari diffusi, stitichezza. Al suo ingresso presenta fatti di broncoalveolite all'apice destro. Ha tosse non frequente; scarso espettorato muco-purulento, che all'esame microscopico rivela la presenza di bacilli di Koch non molto abbondanti. È apiretico.

Nella notte del 16 febbraio compaiono traccie di sangue nell'espettorato: si somministrano 40 goccie di ergotina. Nella notte seguente è colto da un' abbondante emottisi con cui emette cmc. 200 di sangue: l'emottisi continua nella giornata: si pratica un' incisione ipodermica di 200 cmc. di soluzione gelatinosa: nella notte seguente emette 400 cmc. di sangue: nuova somministrazione di ergotina e di segala e oppio: l'emottisi persevera, altri 300 cmc. di sangue vengono emessi. A ore 17 pratico un'iniezione di altri 200 cmc di gelatina: l'emottisi cessa per due giorni, indi riprende, ma più moderatamente e nei giorni successivi continua a ridursi, dando unicamente luogo all'emissione di espettorati emottoici, finchè l'11 marzo cessano le traccie di sangue negli sputi. L'infermo rimane in Clinica fino al 27 aprile: esce notevolmente migliorato.

Considerazioni. — Anche per questo caso valga quanto ho già detto per gli altri. Anche qui abbiamo un'emottisi resistente ai soliti interventi terapeutici del caso: si praticano due iniezioni di 200 cmc. di gelatina senza effetto apprezzabile: alla 3ª l'emottisi cessa per 2 giorni, indi riprende, ma in proporzioni sempre più miti fino alla completa scomparsa di sangue dagli espettorati. Quanto ai fatti reattivi, si ebbero anche qui elevazioni termiche ad ogni iniezione: nessun fatto locale però, salvo una leggiera dolenzia.

CONCLUSIONI GENERALI.

Richiamando le domande colle quali fu chiuso il I capitolo, a quelle rispondo adeguatamente secondo i risultati ottenuti.

I. *Le iniezioni ipodermiche di soluzioni gelatinose sono o non sono assorbite?*

Per conto mio posso dire che le tumefazioni conseguenti alle iniezioni gelatinose scompaiono in ragione della quantità di soluzione iniettata: vidi infatti scomparire in circa 24 ore una iniezione di 100 cmc.; in circa 48 ore quelle di 160-200 cmc. Si potrebbe obbiettare che la scomparsa della tumefazione sia dovuta unicamente all'assorbimento della parte acquosa e che la gelatina, il cui volume è minimo (gm. 4 su 200 cmc. di soluzione fisiologica) permanga senza dar luogo a manifestazione alcuna in seno ai tessuti. Però ripensando alle esperienze molto dimostrative del Boinet in proposito, e ricorrendo ad un raffronto, che io credo abbastanza persuasivo, non sarà difficile rispondere con una certa convinzione alla questione proposta. Infatti se si pensa che iniettando ipodermicamente un quantitativo di soluzione fisiologica di cloruro sodico equivalente in volume a quella di gelatina iniettata (per esempio, 200 cmc.), entro pochissime ore vediamo compiersi l'assorbimento del

liquido, mentre invece per le soluzioni gelatinose occorrono almeno 48 ore, parmi che da questo ritardo si debba arguire, che non solo la parte acquosa della soluzione viene assorbita, ma che il tempo in più impiegato nel 2° caso, è speso nell'assorbimento della gelatina. Per questa osservazione e più ancora per le geniali esperienze del Boinet, io sto per l'assorbimento in circolo delle soluzioni gelatinose iniettate ipodermicamente.

II. *Se assorbite, influiscono affrettando la coagulazione del sangue?*

Per vero dire, dai risultati delle mie esperienze in proposito, tale acceleramento della coagulabilità del sangue apparirebbe evidente unicamente dai risultati della II esperienza, 24 ore dopo l'iniezione gelatinosa. Ma, dato che l'esperienza stessa dimostra che nello stesso animale sono possibili nelle 24 ore anticipi nella coagulabilità superiori a quelli conseguenti alle iniezioni stesse, resta il dubbio se l'anticipo ottenuto sia una oscillazione fisiologica o non piuttosto effetto del trattamento di Lancereaux. Vero è che praticando iniezioni endoperitoneali Lancereaux ottenne, dopo pochi minuti dall'iniezione, l'aumento della coagulabilità nel sangue, usando soluzioni *fisiologiche* di gelatina: mentre Boinet dimostra colle sue esperienze come poca influenza abbia sulla coagulabilità del sangue una *soluzione fisiologica* di gelatina, ma che invece molto più efficacemente agiscono le *soluzioni acide*, sebbene egli non attribuisca unicamente all'acidità della gelatina l'aumentata coagulabilità del sangue. Per conto mio non posso che ripetere quanto dissi sopra: in una mia esperienza ebbi un anticipo di 4'. 12", ma nello stesso animale in condizioni fisiologiche trovai oscillazioni di 5'.41" anche senza alcuna causa anormale. Dirò ancora che sulla densità del sangue si verificarono oscillazioni dopo le iniezioni, ma anche queste di poco momento e sempre nei limiti della normalità. Di più convengo con Hayem e Laborde che in un tal genere di esperienze, troppe sono le cause di errore per ottenere dati indiscutibili, cause d'errore dipendenti dalla tecnica stessa dell'esperimento e dalle oscillazioni subbiettive dell' animale in esperimento, che non ci permettono risultati omologhi per un raffronto. Da una mia esperienza (la III) risulta invece a chiare note come le iniezioni endovenose agiscano affrettando indiscutibilmente la coagulazione del sangue.

III. *Quale influenza hanno tali iniezioni nella cura degli aneurismi?*

Dai casi clinici contemplati non ci è permesso affermare delle *vere guarigioni*, come specialmente affermano aver ottenuto Lancereaux e De-Castro. Per l'esperienza nostra possiamo unicamente ammettere un notevole miglioramento che rende sempre consigliabile il trattamento proposto da Lancereaux e Paulesco nella cura degli aneurismi.

IV. *Usate come emostatiche tali iniezioni sono realmente efficaci?*

I nostri casi clinici stanno a provare che a scopo emostatico le iniezioni gelatinose possono essere utili pur non offrendo però più spiccati

vantaggi di altri mezzi in uso. Il loro effetto è tutt'affatto temporaneo e anche nei casi, in cui l'emottisi, prima domata dalle iniezioni gelatinose, riprese per poscia cessare gradatamente, resta il dubbio se tale graduale emostasi non sia stata spontanea.

V. *Le iniezioni gelatinose sono esse innocue?*

Prescindendo dai due casi a fondo nevrastenico (in cui le reazioni esagerate non sono in rapporto tanto col fattore gelatina, quanto con un mezzo qualsiasi che agì come eccitante su un organismo a sistema nervoso debilitato) noi vediamo come conseguentemeute alle iniezioni gelatinose non si ebbe a lamentare alcun disturbo notevole. Anche le leggiere elevazioni termiche, le cefalee, i bruciori locali, ecc., ad esse conseguenti si manifestano solo alle prime iniezioni successivamente non verificasi alcuna reazione. Per la somma di questi fatti possiamo dire che le iniezioni ipodermiche gelatinose sono assolutamente innocue.

Riassumendo, le conclusioni del mio lavoro sono le seguenti:

I. *Le iniezioni ipodermiche di gelatina al 2 °/₀ vengono assorbite.*

II. *Le iniezioni ipodermiche potranno anche aumentare la coagulabilità del sangue, come pure modificarne (sempre entro i limiti normali) la densità, ma le oscillazioni fisiologiche ne infirmano i risultati.*

III. *Le iniezioni ipodermiche di gelatina, se nei nostri casi non condussero a vere guarigioni, produssero tuttavia notevoli miglioramenti nella cura degli aneurismi.*

IV. *Le iniezioni ipodermiche danno un'emostasi talora discretamente pronta, ma sempre però temporanea.*

V. *Le iniezioni ipodermiche di gelatina al 2 °/₀ sono perfettamente innocue.*

III.

ISTITUTO D'ANATOMIA PATOLOGICA DELLA R. UNIVERSITÀ DI PARMA

Sulla biologia del bacillo del tifo nel corpo umano.

RICERCHE

del dott. PIETRO GUIZZETTI, professore incaricato dell'insegnamento

Abbreviazioni nel testo, N. necroscopia.
T. temperatura ambiente.
D. diagnosi batteriologica.

La storia della batteriologia della tifoide si inizia con un periodo istologico, nel quale le indagini si limitarono alla colorazione dei bacilli nei tessuti. Esso fu preceduto dalle ricerche di Fischl (1) e di Klebs (2), ma incomincia veramente da Eberth e va fino a Gaffky, comprendendo le ricerche di Eberth (3), Koch (4), Meyer (5). Alla fine di questo periodo si

era colorito il bacillo di Eberth nel tessuto delle pareti intestinali, glandole meseraiche, milza e fegato; di più si era notato, che anche in questi organi il bacillo si trovava solamente nelle prime settimane della malattia.

Con Gaffky si entra in un secondo periodo, nel quale alla colorazione dei bacilli nei tessuti si aggiungono le colture. Questo periodo lo si può considerare chiuso nel 1889 colla prima pubblicazione di G. Roux e Rodet e così raccoglie le ricerche di Gaffky (6), di Di Vestea (7), di E. Fraenkel e Simmonds (8), di Reher (9), di Pfuhl (10), di Seitz (11), di Chantemesse e Widal (12), ecc. ecc. In fine a questo secondo periodo, riassumendo i risultati delle colorazioni nei tessuti con quelli delle colture, si doveva concludere, che il bacillo di Eberth nella tifoide, almeno nelle prime settimane, esisteva costantemente nelle lesioni intestinali, nelle glandole meseraiche, nella milza e a quanto sembrava anche nel fegato e poteva esistere, ma non costantemente, in altri organi (miocardio, meningi, cervello, polmone, ecc.). Invece mancava quasi di regola nel sangue. Venendo alle complicazioni, queste, pel massimo numero, sembravano provocate da infezioni secondarie e anche nelle rimanenti quasi sempre col bacillo di Eberth si erano trovati ancora i microorganismi delle infezioni secondarie.

I risultati erano a questo punto quando G. Roux e Rodet (13) affermavano, che il *b. typhi* era solamente una trasformazione del *b. coli communis*, già studiato da Escherich. Da questo momento incominciò tutta quella ricchissima serie di ricerche rivolte a stabilire le somiglianze e le differenze fra i due bacilli indicati così dal lato morfologico e colturale, che dal lato biologico. Si venne infine alla conclusione, ormai generalmente ammessa, che i due bacilli appartengono a due specie fra loro molto affini e comprese nella stessa famiglia, ma ciò non di meno distinte e non suscettibili di essere trasformate l'una nell'altra.

Ma quello, che più importa pel mio argomento, si è che questi studi gettavano il dubbio sui risultati ottenuti nelle ricerche fatte prima d'allora sui tifosi e sollevavano la domanda: quelli che nei singoli casi si erano classificati per bacilli del tifo erano veramente tali od appartenevano invece al *b. coli communis?* Difatti per la colorazione dei germi nei tessuti nessuna differenza sicura si poteva affermare fra i due bacilli, nè per la forma, nè per l'affinità verso i colori e nemmeno per il raggruppamento in cumuli, il qual ultimo nella stessa tifoide dovevasi attribuire in gran parte ad una proliferazione post-mortale [(E. Fraenkel e Simmonds (8), Seitz (11)] e per le colture fino a quell'ora a caratterizzare il *b. typhi* si era tenuto conto sovratutto dello speciale sviluppo sulle patate, il quale, benchè di valore, era però lontano per circostanze diverse dall'essere costante ed esclusivo per lui. A crescere il sospetto, che in alcuni casi si fosse preso l'un bacillo per l'altro, interveniva da un lato la scoperta nell'uomo di molteplici

forme e localizzazioni morbose determinate dalla presenza del *b. coli* e dall'altro l'accertamento dell'invasione agonica o post-mortale del *b. coli* nei tessuti. Di più nelle esperienze sugli animali [Sanarelli (12), Pisenti e Bianchi-Mariotti 15)] si era notato, che coll'inoculazione di *b. typhi* si rendeva virulento il *b. coli* dell'intestino e se ne favoriva l'invasione nell'organismo.

Per tutto questo sarebbe stato necessario di rifare nuovamente le ricerche e di più di allargarle a quegli altri organi e tessuti del corpo, che fino a quell'ora erano stati trascurati. Al contrario dopo il 1889 le ricerche batteriologiche eseguite sui cadaveri dei tifosi non furono mai generali, meno ancora di quelle antecedenti e invece si mantennero circoscritte, rivolte a studiare quesiti speciali, fra cui principalmente quello del potere piogene del bacillo. Malvoz (16), ad esempio, si limitò alla milza ed al fegato e tutti gli altri si accontentarono o della milza o del sangue o di pochi organi. Due ricerche parziali, ma importanti, furono però fatte l'una da Quincke (17) e l'altra da Chiari (18). Il primo riscontrò nei cadaveri dei tifosi la presenza costante del bacillo di Eberth nel midollo rosso delle coste e dello sterno; Chiari lo rinvenne con eguale costanza nella bile della cistifellea.

Intanto di lato alle ricerche sui cadaveri se ne facevano delle altre sui malati, prendendo di mira la milza, il sangue delle vene, le roseole, l'orina e le feci. Le ricerche sulla milza stabilirono in modo da non lasciar dubbio, che durante la malattia il bacillo del tifo vi esiste realmente. Invece il bacillo stesso manca quasi costantemente nel sangue circolante. Nelle roseole dopo i primi reperti positivi di Neuhauss (19) (9 su 25 casi) si ebbero in grande prevalenza risultati negativi, ma ora colle nuove ricerche positive di Neufeld (20), Curschmann (21) si dovrebbe credere, che il bacillo del tifo vi esista con costanza e ne sia la causa. Nelle orine il bacillo si è trovato nel 25 per °/₀ di casi. Per le feci si può tener calcolo solamente delle ricerche eseguite in questi ultimi anni col metodo di Elsner ed ora per i risultati ottenuti con esso da Elsner stesso (22), da Lazarus (23), Pollak (24), Jemma (25), ecc. ecc., si dovrebbe ritenere, che vi esista costantemente.

Questi risultati ottenuti sul malato non possono però illuminare, come ben si capisce, che dei punti staccati, non l'intiera figura batteriologica della tifoide, la quale non può essere resa nota, che dalle ricerche sul cadavere.

Da tutto questo ne è venuto, che tanto nei trattati di batteriologia, quanto negli ultimi trattati di patologia della tifoide, quando si viene a dire delle localizzazioni fondamentali del bacillo di Eberth nel corpo dei malati si espongono delle conclusioni sempre incomplete e in buona parte indefinite. Fra tutte la formola, che più si accosta al vero, è quella dell'Heim (26), la quale dice, che, il *b. del tifo negli uomini si trova nelle glandole meseraiche, nelle grosse glandole dell'addome e nel midollo delle ossa*, e ben si vede, quanto è anch'essa indefinita nella parte dove si accenna alle grosse glandole dell'addome.

Metodi di ricerca. — Nelle ricerche sul cadavere pel b. del tifo vi sono due cause principali di errore: 1° la sicura proliferazione postmortale del bacillo nei tessuti; 2° la possibilità che egli invada dopo morte organi, che non occupava in vita. Quest'ultima possibilità, che pel b. del tifo non è ordinariamente accennata, è resa più che probabile tanto dalla proliferazione post-mortale del bacillo, qnanto dalla di lui straordinaria mobilità. Un'altra causa di errore può essere l'invasione post-mortale o agonica di altri microorganismi, sovratutto del *b. coli*, invasione resa facile dalla presenza di ulcerazioni intestinali. Io cercai di ovviare a questi inconvenienti anticipando al possibile le necroscopie, valendomi di un permesso legale. Si aggiunga, che ho eseguito la maggior parte delle mie ricerche nelle stagioni invernali su cadaveri conservati - come si suol sempre - in ambiente freddo.

Per materiale di coltura provai le piastre di gelatina, ma poi mi restrinsi ad usarle solamente, come mezzo di controllo, perchè mi davano un numero di colonie inferiore a quello dell'agar e glicerina, ciò che mi ha fatto credere, che sulla gelatina alcuni germi troppo deboli non riuscissero a svilupparsi. D'altronde in ogni cadavere eseguivo da 100 a 200 innesti e mi sarebbe stato materialmente impossibile di allestire in modo conveniente un numero eguale di piastre.

Ho fatto invece gli innesti sull'agar e glicerina 5 °/₀ in tubi larghi inclinati a becco di clarino e inoculati sempre in superficie. È bene, che l'agar sia piuttosto duro e scarsa l'acqua di condensazione: così anche con materiale ricco di germi (la milza, ad esempio) si evita la membranella e si ottengono facilmente colonie distinte. Da ogni viscere innestavo al minimum quattro tubi, ma nei visceri, che presentavano alterazioni e differenza di aspetto da un punto all'altro, il numero degli innesti saliva molto più in alto e dall'uno all'altro sito facevo differenti serie di colture, seguendo le speciali indicazioni della ricerca.

A seconda poi dell'organo o delle alterazioni di lui, adoperavo negli innesti scarso o abbondante materiale. Dalla milza, midollo rosso delle ossa, fegato, glandole meseraiche midollari, mi limitavo ad infiggere l'ago di platino nell'organo. Nei centri pneumonici e negli infarti in via di rammollirsi dopo una sola infissione dell'ago nel materiale patologico passavo l'ago stesso da un tubo all'altro per un serie di tubi e disseminavo il materiale sulla superficie coll'acqua di condensazione. Così diluivo i germi ed ottenevo colonie isolate. Invece degli organi frequentemente negativi innestavo un grosso pezzo (cervello, midollo giallo delle ossa) o l'organo intiero (glandole linfatiche del mesocolon trasverso).

Gli innesti nei tubi di agar e glicerina formavano il fondo delle mie ricerche, ma non erano i soli: in un buon numero di casi adoperai di confronto a loro altri mezzi nutritivi e ciò per la milza, fegato, midollo

delle ossa, sangue del cuore, cervello, bile, ecc. ecc. Così in alcuni casi allestii di confronto delle piastre di gelatina. In undici casi tenni di mira la possibilità della mescolanza nei detti organi del *b. typhi* col *b. coli* e di confronto coll'agar e glicerina feci delle piastre e degli innesti in tubi con *agar, succo di patate e JK preparato* al modo della gelatina di Elsner, ma sostituendo l'agar alla gelatina. Questo mezzo serve bene per la diagnosi differenziale fra *b. typhi* e *b. coli*; il primo vi dà uno sviluppo stentato, granuloso, il secondo uno sviluppo abbondante, a piastra. Adoperai un buon numero di volte delle piastre di agar e lattosio (3 °/₀) e tintura di tornasole al modo di Wurtz. Usai poi largamente di tubi di agar e glicerina innestati con b. del tifo da 3-5-8 giorni e poi sterilizzati a 120° all'autoclave. Cercavo così di cavar profitto dal fatto già enunciato da Wurtz, che su colture vecchie di *b. typhi* può svilupparsi ancora il *b. coli*, mentre non lo può più - riinnestato - il *b. typhi* stesso.

Termostato a 37°, salvo che per la gelatina. Esame delle colture dopo 2 e dopo 4 giorni, tenendo conto: *a*) delle varie specie di colonie; *b*) del loro numero; *c*) del numero degli innesti positivi e negativi.

In principio mi limitavo a fare la diagnosi batteriologica di due sole colonie per caso; poi aumentai il numero a quattro colonie per caso (sette osservazioni) e in ultimo in sedici casi feci la diagnosi di otto fino a trentadue colonie per caso prese da visceri diversi.

La diagnosi batteriologica consisteva:

1. *Nell'esame microscopico* (forma, mobilità e metodo di Gram);

2. *Colture: a*) in gelatina per infissione; *b*) agar e glicerina a stria; *c*) agar e glucosio 3 per cento per infissione; *d*) latte; *e*) acqua peptonata con lattosio 3 per cento e curcuma; *f*) indolo; *g*) patate; *h*) agar patate all'J K; *i*) agar con coltura di tifo da 2-8 giorni sterilizzato a 120°;

3. Reazione di Grüber-Widal per parecchi casi. In alcune osservazioni più importanti ricorsi pure alle iniezioni sottocutanee nelle cavie.

Pei mezzi di coltura a scopo diagnostico avverto, che ne adoperai anche altri oltre ai nominati e se sarà del caso a suo tempo li ricorderò.

In parecchie osservazioni per alterazioni di singoli organi o per quesiti speciali ho fatto pure la colorazione dei bacilli nei tessuti, ma di ciò farò cenno a sito opportuno nell'esposizione.

Questo studio è venuto allargandosi man mano. Lo iniziai nel 1896 colle ricerche sulle alterazioni istologiche del simpatico nella tifoide (28), che pubblicai alla fine del 1897. Allora per le colture mi limitavo alla milza, glandole meseraiche e midollo dei femori. In seguito, propostomi per scopo principalissimo di studiare la distribuzione del b. del tifo nel corpo umano, incominciai ad estendere le ricerche a tutte le pleiadi linfatiche, nell' intendimento di stabilire la porta di entrata e la prima via di diffusione del ba-

cillo del tifo. Dappoi aggiunsi le ricerche sul midollo delle ossa lunghe e poi quelle sulla distribuzione del b. del tifo nei vasi venosi, almeno dopo morte. Durante queste varie fasi osservai pure il modo di comportarsi del bacillo in tutti gli altri organi, come ben si vedrà dall'insieme dell'esposizione. I quesiti principali, che vennero così allo studio furono:

1. Quale è la porta ordinaria di entrata del *b. typhi*;

2. Quale la via, tra i vasi linfatici e i sanguigni, seguita da lui per diffondersi nel corpo umano;

3. In quali organi si trova *costantemente* e di essi quali veramente sono sua *sede elettiva* e qual significato abbia la sua presenza costante negli altri;

4. Quali sono gli organi, che possono essere sua sede accidentale e con quale frequenza vi si trova.

Le infezioni secondarie non entravano nel programma delle mie ricerche, ma, come ben si capisce, non ho potuto trascurarle completamente, sovratutto quelle, che si diffondono per la via del sangue.

In ultimo portai le mie ricerche sulla questione della molteplicità di razze del *b. typhi* sia nello stesso malato, sia da un malato all'altro.

I casi di tifoide su cui si basa questo mio studio almeno per le colture sono 48 e di questi in 42 ho trovato il bacillo di Eberth. Non potendoli riportare in esteso, dò un elenco dei casi positivi pel *b. typhi* per indicare specialmente l'ora della necroscopia, la temperatura a cui fu conservato il cadavere, il numero delle colonie di cui eseguii la diagnosi batteriologica completa. A qual'epoca fossè avvenuta la morte nel corso della malattia lo desumo in parte dai dati clinici fornitimi cortesemente dai colleghi dell'ospedale e in parte dai caratteri anatomici delle alterazioni. Indico come complicazioni solamente quelle, che erano evidentissime ad occhio nudo e che per la loro gravità potevano aver contribuito seriamente nel produrre la morte.

1. Francesco C., 39 anni. IV settimana. Complicazioni: bronco-polmonite doppia.
   Necroscopia 19 ore, Temperatura Diagnosi batteriologica di 4 colonie di *b. typhi* (2 cervello, 2 midollo dei femori).
2. Maria F., 21 anni. Fine 2ª settimana. Complicazione nessuna.
   N. 15 ore T. . . . D. 2 colonie *b. typhi* (gh. meseraiche).
3. Amalia P., 54 anni. Metà 3ª settimana. Complicazione: peritonite-perforativa.
   N. 27 ore. T. 3 gradi centigr. D. 2 colonie *b. typhi* (midollo dei femori).
4. Irene M, 6 anni. Inizio 3ª settimana. Complicazione: pleuro-polmonite bilaterale.
   N. 10 ore. T. 4 gradi. D. 2 colonie *b. typhi* (gh. meseraiche).
   NB. Colture da molti organi.
5. Laudomia M., 10 anni. Metà 2ª settimana. Complicazione: pleuro-polmonite bilaterale.
   N. 9 ore, T. 4 gradi. D. 2 colonie *b. typhi* (gh. meseraiche).
   NB. Colture da molti organi.

6. Sara B., 41 anni. 15ª giornata. Complicazione: pleuro-polmonite destra.
   N. 24 ore. T. 5 gradi. D. 2 colonie *b. typhi* (gh. meseraiche).
   NB. Colture da molti organi.
7. Cleide B., 43 anni. 22ª giornata. Complicazione: bronco-polmonite bilaterale.
   N. 25 ore. T. 5°. D. 2 colonie *b. typhi* (milza).
   NB. Colture da molti organi.
8. Maria C., 25 anni. 12ª giornata. Complicazione: nefrite-parenchimale preesistente.
   N. 14 ore. T. 12°. D. 2 colonie *b. typhi* (milza).
   NB. Colture da molti organi, generali per le glandole linfatiche.
9. Graziella G., 11 anni 2ª settimana. Complicazione: difterite delle fauci e bronco polmonite bilaterale.
   N. 30 ore. T. 8°. D. 2 colonie *b. typhi* (milza).
   NB. Colture da molti organi, generali per le gh. linfatiche.
10. Alfredo B., 9 anni. In fine 1ª settimana. Complicazione nessuna.
    N. 20 ore. T. 6°. D. 2 colonie *b. typhi* (milza).
    NB. Colture da molti organi, generali per le gh. linfatiche.
11. Adelina Br., 22 anni. 2ª settimana. Complicazione: emorragia intradurale.
    N. 36 ore. T. 5°. D. 2 colonie *b. typhi* (midollo femore).
12. Lino C., 7 anni. Fine 2ª settimana. Complicazione: bronco-polmonite bilaterale.
    N. 27 ore. T. 0°. D. 2 colonie *b. typhi* (milza).
    NB. Colture da molti organi, generali per le gh. linfatiche.
13. Ernesto B., 34 anni. 3ª settimana. Complicazione: *miomalacia cordis* e infarti splenici.
    N. 50 ore. T. sotto zero. D. 2. colonie *b. typhi* (midollo femori).
14. Aldina C., 29 anni. Fine della 2ª settimana. Complicazione: enterorragia.
    N. 10 ore. T. 17°. D. 4 colonie *b. typhi* (2 milza, 2 midollo femori).
    NB. Colture da parecchi organi, generali per le gh. linfatiche.
15. Pietro P., 26 anni. Metà della 3ª settimana. Complicazioni nessuna.
    N. 12 ore. T. 25°. D. 4 colonie *b. typhi* (2 gh. linf. peribronchiali, 2 gh. linf. carotidee).
    NB. Colture da parecchi organi, generali per le gh. linfatiche.
16. Adalgisa S., 23 anni. Fine della 1ª settimana. Complicazione nessuna.
    N. 29 ore. T. 17°. D. 2 colonie *b. typhi* (milza).
    NB. Colture da parecchi organi, generali per le gh. linfatiche.
17. Severina M., 20 anni, 2ª settimana. Non presentava lesioni intestinali.
    N. 14 ore. T. 23°. D. 4 colonie *b. typhi* (2 sangue cuore, 2 cervello).
    NB. Colture dalla milza, sangue del cuore e cervello.
18. Olimpio R., 17 anni. 3ª settimana. Complicazione: enterroragia.
    N. 24 ore. T. 17°. D. 2 colonie *b. typhi* (milza).
    NB. Colture da parecchi organi, generali per le gh. linfatiche.
19. Vito C., 20 anni. 3ª settimana. Complicazione: bronco-polmonite bilaterale.
    N. 8 ore. T. 13°. D 2 colonie *b. typhi* (milza).
    NB. Colture da parecchi organi, generali per le gh. linfatiche.

20. Anna F., 61 anni. 1ª settimana. Complicazione nessuna.
N. 44 ore. T. 12°. D. 2 colonie *b. typhi* (tibia destra).
NB. Colture solamente da otto ossa lunghe.

21. Giuseppe P., 3 anni. 14ª giornata. Non presentava alterazioni intestinali.
N. 9 ore. T. 11. D. 2 colonie *b. typhi* (2 sangue cuore).
NB. Colture da molti organi, generali per le gh. linfatiche Colture da 4 ossa lunghe.

22. Adalgisa L., 26 anni. 18ª giornata. Complicazione: enterorragia.
N. 19 ore. T. 8°. D. 4 colonie *b. typhi* (2 femore d. 2 gh. meseraiche).
NB. Colture da molti organi, da 8 ossa, generali per gh. linfatiche.

23. Cesare F., 12 anni. 2ª settimana di ricaduta. Nessuna complicazione.
N. 11 ore e mezzo. T. 10°. D. 10 colonie *b. typhi*, 2 colonie *b. coli* (*b. typhi* 2 cuore, 2 tibia d., 2 gh. inguinali, 2 gh. peribronchiali, 2 cervello) (*b. coli* 2 cervello).
NB. Colture generali di quasi tutti gli organi.

24. Antonio C., 60 anni. 4ª settimana, Complicazione: infarti splenici.
N. 23 ore. T. 10°. D. 2 colonie *b. typhi* (milza).
NB. Colture da parecchi organi e da 8 ossa lunghe.

25. Lucrezia A., 26 anni. 15ª giornata. Nessuna complicazione.
N. 11 ore. T. 7°. D. 2 colonie *b typhi* (cuore).
NB. Colture generali di tutti gli organi.

26. Umberto F., 20 anni. 5ª settimana. Complicazione: infarti reni e milza e bronco-polmonite bilaterale.
N. 5 ore T. a zero. D. 4 colonie *b. typhi* (2 milza, 2 rene d.).
NB. Colture generali di quasi tutti gli organi.

27. Ercole Q., 6 anni. In fine 1ª settimana. Complicazione: bronco-polmonite bilaterale.
N. 17 ore. T. a zero. D. 10 colonie *b. typhi* (2 milza, 2 fegato, 2 cuore, 2, omero d., 2 rene d.).
NB. Colture generali di tutti gli organi.

28. Macedonio A., 47 anni. In 4ª settimana. Complicazione: pleuro-polmonite destra.
N. 30 ore. T. 4°. D. 8 colonie *b. typhi* (2 milza, 2 cuore, 2 omero d., 2 polmone).
BN. Colture quasi generali di tutti gli organi.

29. Giuseppina M., 10 anni. Fine 2ª settimana. Complicazione: peritonite perforativa.
N. 19 ore. T. 6° D. 10 colonie *b. typhi* e 4 colonie *b. coli* (*b. typhi* 2 milza, 2 femore d., 2 gh. linf. sottomascellari, 2 gh. linf. peribronchiali, 2 cervello) *b. coli* 2 cuore, 2 rene s.).
NB. Colture quasi generali di tutti gli organi.

30. Amalia M., 23 anni. 2ª settimana. Complicazione: bronco-polmonite sinistra.
N. 17 ore. T. 5°. D. 2 colonie milza.
NB. Colture generali di tutti gli organi.

31. Erminio F., 19 anni. 3ª settenario di ricaduta. Complicazione: bronco-polmonite sinistra.
N. 3 ore e mezzo. T. 6°. D. 8 colonie *b. typhi* (2 milza, 2 meseraiche, 2 femore destro, 2 radio s.).
NB. Colture quasi generali di tutti gli organi.

32. Angela R., 7 anni. Fine della 1ª settimana. Complicazione: bronco-polmonite sinistra.
N. 26 ore. T. 12° D. 10 colonie *b. typhi* (2 milza, 2 fegato, 2 rene d., 2 tibia d., 2 cervello.
NB. Colture generali di tutti gli organi.

33. Clementina D., 32 anni. 2ª settimana. Malattia preesistente: cirrosi renale.
N. 38 ore. T. 13°.5. D. 4 colonie *b. typhi* (2 omero s., 2 femore s.).
NB. Colture da 10 ossa e dai muscoli.

34. Pasqua F., 24 anni. 2ª settimana. Complicazione: bronco-polmonite sinistra.
N. 10 ore. T. 22°. D. 7 colonie *b. typhi* e 6 colonie *b. coli* (*b. typhi* 3 femore d., 3 milza, 1 omero s.) (*b. coli* 6 femore s.).
NB. Colture generali di tutti gli organi. Per le ossa della metà sinistra del corpo feci le colture a 38 ore dalla morte.

35. Attilio Z., 21 anni. 5ª settimana. Complicazione: setticopioemia da St. p. aureo.
N. 8 ore. T. 17°. D. 6 colonie *b. typhi* milza, 2 colonie St. p. *aureus* milza.
NB. Colture generali di tutti gli organi. Per le ossa della metà sinistra del corpo feci le colture a 34 ore dalla morte.

36. Venerio B., 27 anni. 5ª settimana. Complicazione: infarti polmonari suppurati.
N. 20 ore e mezzo. T. 25°. D. 28 colonie *b. typhi* e 4 colonie *b. coli* (*b. typhi* 6 milza, 8 fegato, 8 femore d. 4 cervello, 2 cistifellea (*b. coli* 4 polmoni).
NB. Colture quasi generali.

37. Corinna A., 22 anni. 1ª settimana. Nessuna complicazione.
N. 31 ore. T. . . . D. 24 colonie *b. typhi* e 1 *b. coli* (*b. typhi* 10 milza, 2 fegato, 6 femore d., 2 tibia s., 3 rene s.) (*b. coli* 1 rene s.).
NB. Colture di parecchi organi.

38. Ginevra G., 16 anni. 4ª settimana. Complicazione: bronco-polmonite bilaterale e nefrite suppurativa.
N. 11 ore e mezzo. T. 25°. D. 10 colonie *b. typhi*, 14 *b. coli* (*b. typhi* 6 milza, 2 fegato, 2 femore s.) (*b. coli* 2 omero d., 4 omero s., 4 rene, 4 polmoni).
NB. Colture generali di tutti gli organi.

39. Zelinda C, 7 anni. 4ª settimana. Complicazione: enterorragia.
N. 12 ore. T. 20°.9. D. 32 colonie *b. typhi* (6 milza, 6 fegato, 4 femore d., 2 sangue, 4 cistifellea, 2 cervello, 4 gh. meseraiche, 2 capsule surrenali).
NB. Colture generali di tutti gli organi.

40. Luigia C., 10 anni. 2ª settimana. Nessuna complicazione.
N. 13 ore. T. 20°. D. 23 colonie *b. typhi* (2 milza, 2 fegato, 4 cuore, 3 porta, 2 cava ascendente, 2 giugulari, 2 cistifellea, 2 capsule surrenali, 4 reni).
NB. Colture quasi generali.

41. Andriano Z., 42 anni. 3ª settimana. Nessuna complicazione.
N. 14 ore e mezzo. T. 20°. D. 22 colonie *b. typhi* (3 milza, 3 fegato, 2 gh. meseraiche, 3 cistifellea, 4 porta, 4 cava ascendente, 4 cava discendente).
NB. Colture quasi generali.

42. Andreana V., 29 anni. 4ª settimana. Complicazione: bronco-polmonite destra.
N. 22 ore. T. 9°. D. 15 colonie *b. typhi*, 1 colonia *b. coli* (*b. typhi* 4 milza, 4 fegato, 2 cistifellea, 1 femore d., 2 cuore, 2 gh. meseraiche (*b. coli* 1 femore d.).
NB. Colture di molti organi.

Questi sono i 42 casi dai cui organi ottenni colle colture il bacillo del tifo. Restano i sei casi negativi per il detto bacillo, ma di essi uno era morto in periodo assai tardivo della malattia e il bacillo doveva essere scomparso: gli altri cinque invece erano morti per peritonite perforativa in 3ª o 4ª settimana e di essi mi occuperò in modo speciale più tardi.

GLANDOLE LINFATICHE.

Come già dissi, rivolsi in modo speciale le mie ricerche alle glandole linfatiche, per ristudiare quale fosse la porta ordinaria di entrata e quale la via di invasione del bacillo.

Devo premettere alcune notizie sulle alterazioni macroscopiche delle glandole stesse nei tifosi, perchè, considerate da sole, potrebbero condurre a conclusioni inesatte.

Le glandole più voluminose e alterate con centri di necrosi e di rammollimento sono le meseraiche più vicine alle ulceri e poi vengono quelle situate vicino all'inserzione del mesentere alla colonna vertebrale, le quali devono essere in continuazione colle precedenti lungo il circolo linfatico, che sale verso la cisterna di Pecquet. Invece le glandole del mesocolon e quelle a ridosso della parte alta del digiuno e quindi fuori dal territorio delle ulceri sono piccole come lenti o grani di riso.

Dopo le meseraiche le glandole linfatiche più alterate sono quelle situate dietro l'angolo della mandibola, che io chiamerò *carotidee superiori*. Queste sono grosse come fave o anche più, ma non presentano centri di necrosi o di rammollimento.

Le *glandole lungo la trachea*, le *peribronchiali*, le *ascellari*, le *inguinali* sono normali o al più congeste (non di rado le ascellari) eccettuato il caso in cui non sia alterato il relativo territorio linfatico, nel qnal caso anche le glandole partecipano in via secondaria. Curschmann (27 p. 101) dice di aver veduto dei casi con glandole peribronchiali grosse, midollari, mentre i polmoni erano sani. Io non ho mai osservato ciò e ricordo, che vi è la possibilità di uno scambio fra le peribronchiali e alcune glandole del mediastino posteriore, di cui farò cenno più sotto e che non di rado nella tifoide si trovano alterate.

In conclusione dall'esame macroscopico si potrebbe restar incerti, se la penetrazione del bacillo avvenga per l'intestino ulcerato e le glandole mese-

raiche o invece per le prime vie aeree — le fauci sovratutto e la laringe di cui sono note le frequenti alterazioni nella tifoide — seguendo poi le glandole linfatiche carotidee superiori.

Venendo ora alle *colture*, quelle fatte dalle *glandole meseraiche ingrossate* e *alterate*, che dall'ileo ulcerato salgono a catena lungo la radice del mesentere verso la cisterna di Pecquet, mi diedero — posso dir sempre — numerosissime colonie di bacillo del tifo. Ho a questo proposito 32 osservazioni e di esse 30 furono positive e nelle due, i cui risultati furono negativi, devo farne la colpa a difetti di ricerca. Le colonie poi di b. tifico, salvo in due casi, apparivano *pure*. Nei due casi accennati, nell'uno erano mescolate a stafilococco piogene albo (Oss. 30ª) e nell'altro (Oss. 35ª) a stafilococco piogene aureo, che in quel caso aveva prodotto una setticopioemia.

In parecchi casi poi colorii anche i bacilli nei tagli microscopici delle glandole stesse e osservai anch'io, quello, che è già noto da tempo, che *i b. del tifo* a forma di cumuli *erano contenuti nei seni linfatici e nel tessuto linfatico e non nei vasi sanguigni. Dovevano quindi essere arrivati alle glandole per le vie linfatiche e non per la via del sangue.*

In dieci casi, di confronto alle colture delle glandole meseraiche grosse ora indicate, eseguii due serie di colture distinte dalle glandole piccole, normali o quasi: *a*) *del mesocolon trasverso; b*) *del mesentere a ridosso della parte superiore del digiuno non alterato.* In tre di codesti casi le colture di queste *glandole mesocoliche* e *peridigiunali* furono completamente negative per il maggior numero di innesti e anche nei rimanenti presentarono pochissime colonie e solamente nel decimo caso (Oss. 23ª) le colture delle gl. mesocoliche diedero molte colonie *pure* di bacillo del tifo, ma in esso esistevano ulceri tifose sul cieco e sul colon, si trattava in breve di un caso di *colotifo.* Debbo aggiungere, che anche la ricerca dei bacilli colle colorazioni nei tagli delle piccole gh. mesocoliche e peridigiunali da me fatta in modo sistematico in tre casi (Oss. 12ª, 13ª e 22ª) confermava i risultati negativi o quasi delle colture.

Da ciò ne viene la conclusione, che *il b. del tifo esiste nelle glandole meseraiche, a cui fan capo i linfatici dell'intestino ulcerato o in via di divenirlo* (tumefazione midollare) *e in quelle altre che per la rete linfatica, che sale al dotto toracico sono o in continuazione o intimamente collegate colle precedenti;* mentre poi il bacillo stesso manca nelle glandole linfatiche dell'intestino non alterato. *Di conseguenza il b. del tifo sale per le vie linfatiche dall'intestino alterato alla cisterna di Pecquet e dotto toracico e quindi invade il corpo per quella strada.* È pure una prova di ciò il fatto da me sovra accennato, che nell'interno delle glandole i bacilli si trovano nei seni e tessuto linfatico e non nei vasi sanguigni. Depone in quel senso anche

l'osservazione da me fatta ripetutamente durante le mie ricerche sul simpatico, che nelle gh. linfatiche impigliate nel plesso solare e quindi situate a ridosso dell'origine del dotto toracico il b. del tifo si trova in cumuli con facilità. A dare una prova diretta di codesta conclusione tentai di far colture dallo stesso dotto toracico, ma per la di lui piccolezza (2 a 3 mill.) la posizione profonda e la difficoltà di riconoscerlo non vi riuscii e credo, che non sia possibile di riuscirvi.

Resta quindi stabilito, che le *glandole linfatiche meseraiche rappresentano una sede costante del bacillo del tifo, ma non però una sede elettiva nel senso vero della parola, perchè il bacillo stesso non vi è, che di passaggio.*

Si domanderà: e dai vasi sanguigni dell'intestino alterato non entra il b. del tifo?

A questa domanda cercherò di rispondere più tardi parlando delle colture dalle vene meseraiche.

Al di fuori dell'addome ho fatto le colture dalle seguenti pleiadi ganglionari: *carotidee superiori, sottomascellari, peribronchiali, ascellari, inguinali.*

I risultati delle ricerche su queste pleiadi *estra addominali* troverebbero il loro posto naturale fra quelli degli organi che *non sono sede costante*, ma possono divenire in speciali circostanze *sede insolita* del bacillo del tifo; malgrado questo credo più conveniente di riferirli subito qui allo scopo di far rilevare meglio la differenza sostanziale, che esiste fra essi e i risultati ottenuti dalle glandole meseraiche. Avverto però che si applica anche alle pleiadi estra addominali, quanto dirò più tardi in senso generale sul modo di comportarsi del b. del tifo negli organi, che possono essere sua sede accidentale.

Per queste pleiadi le mie osservazioni vanno divise in due classi. Nella prima classe sono compresi i casi, nei quali il bacillo del tifo esiste negli organi costanti (milza, midollo delle ossa, fegato, gl. meseraiche), ma manca nel sangue e in tutti o quasi tutti gli organi, che possono essere sua sede accidentale (cervello, polmoni, reni, ecc.). Nella seconda entrano i casi nei quali il b. del tifo, oltrechè negli organi elettivi esiste nel sangue — almeno all'autossia e alcune volte anche in vita — e più ancora esiste in parecchi o quasi tutti gli organi, che possono essere sua sede accidentale.

Della prima classe io posseggo tredici osservazioni venute a morte dal decorso della I al principio della IV settimana di malattia. Di questi casi in dieci l'esito era stato prodotto o favorito da complicazioni (otto polmoniti, un'enterorragia, una *malacia cordis* da chiusura di una coronaria); gli altri tre invece non presentavano complicazioni e la morte dovrebbe essere attribuita alla gravezza dell'infezione tifica. Orbene in tutti le colture *delle glandole inguinali e ascellari* furono negative. Per le *carotidee*

superiori, che come ho detto sono macroscopicamente le più alterate dopo le meseraiche, le colture le eseguii solamente in undici casi e di essi otto furono completamente negativi e dei rimanenti in uno trovai una colonia unica di b. del tifo, nel secondo due colonie del tifo e molte di streptococco piogene e nel terzo tre colture furono sterili e tre presentarono un buon numero di colonie pure di b. del tifo. Di quest'ultimo caso dirò in modo speciale fra breve.

Per le *glandole peribronchiali* eseguii le colture solamente in otto delle tredici osservazioni accennate. In sei i risultati furono negativi, nella settima trovai una colonia unica di *b. typhi;* l'ottava osservazione è quella stessa in cui furono maggiormente positive le carotidee e devo riportarla abbastanza in esteso, giacchè in lei i risultati colturali potevano far credere, che il bacillo del tifo fosse penetrato nell'organismo per le vie aeree.

OSSERVAZIONE 12ª. — Lino C., 7 anni (N. 27 ore, T. a zero). Fine II settimana.

Placche del Peyer in massima parte midollari, alcune ulcerate. Nelle *fauci* gangrena della tonsilla destra e tumefazione della sinistra. Nella *laringe* due ulcerette a fondo necrotico lunghe 4 mill., larghe 2 mill. Centri di *bronco-polmonite* bilaterali, confluenti dal lato destro. Nei *reni* da 40 a 50 minuti linfomi per lato.

Le *gl. meseraiche* vicino all'ileo grosse come nocciuole, midollari. Le *gl. linfatiche sottomascellari* grosse, come medi fagiuoli, congeste; le *carotidee superiori* come mezze nocciuole pure assai congeste, quelle lungo la laringe e la trachea normali; le *peribronchiali* del volume di piselli, congeste; di queste una presentava una piccola massa caseosa. Le *ascellari* congeste, le *inguinali* normali.

Colture. *Milza* moltissime colonie *b. typhi* (D). *Fegato* circa 20 colonie *idem* per innesto. *Midollo femori* circa 30 colonie per innesto *idem.*

Sangue del cuore un innesto negativo, due con una e due colonie *b. typhi.*

Gl. linf. meseraiche: moltissime colonie *b. typhi.*
» *ascellari:* negative,
» *inguinali:* negative.
» *carotidee superiori:* tre innesti negativi e tre con buon numero di colonie *b. typhi.*
» *peribronchiali:* due innesti negativi e tre con poche colonie *b. typhi.*

Istologicamente *due placche del Peyer* midollari, ma in parte coperti da escara, presentavano le alterazioni solite del tifo e in una entro al tessuto linfatico trovai, colla disposizione a cumuli, dei bacilli simili a quelli del tifo.

Le *glandole meseraiche* offrivano pure tutte le note alterazioni della tifoide, dai gradi più leggieri ai più gravi, dalla semplice dilatazione dei seni con tumefazione delle cellule endoteliali e inclusioni cellulari, fino alle aree estese, quasi totali, di necrosi. Vi erano inoltre numerosissimi cumuli di b. del tifo.

Nei tagli della *tonsilla cangrenata cercai accuratamente i b. del tifo,*

ma non li trovai e invece vi rinvenni coi noti caratteri di colorazione, forma e raggruppamento, dei bacilli simili a quelli della difterite.

Nelle *gl. linf. carotidee* (ne ho osservate tre) vi era forte congestione delle vene e capillari, quà e là con infiltrazione emorragica del tessuto. Oltre a questo non vi era, che una leggiera dilatazione dei seni con moderata tumefazione degli endoteli ed alcune inclusioni cellulari. I centri germinativi persistevano ancora, ma erano impiccioliti. Non vi erano le solite alterazioni della difterite. *I b. del tifo ve li cercai con insistenza, ma inutilmente, come pure non vi trovai microorganismi di altra natura.*

Nelle *gl. peribronchiali* trovai gli stessi fatti, che nelle carotidee, ma ancora meno spiccati: vi erano in più alcuni tubercoli e numerose cellule giganti. *Mancavano anche qui i b. del tifo.*

Nelle *gl. ascellari* ancora congestione vasale e aree emorragiche.

Dei *linfomi renali* dirò a suo tempo; qui noterò, che colle colorazioni non vi trovai i b. del tifo, nè del resto altri microorganismi.

Come ben si vede anche in questo caso i b. di Eberth invadevano di sicuro il corpo per la via delle alterazioni intestinali e le glandole meseraiche. I risultati delle colture avevano sollevato il sospetto, che l'invasione del bacillo potesse essere avvenuta anche per le fauci o le vie aeree, ma ora questo sospetto viene ad essere scartato dal risultato negativo della ricerca del b. di Eberth nei tagli delle gl. carotidee e peribronchiali, dall'assenza nelle glandole stesse di quelle alterazioni istologiche abbastanza caratteristiche, che compaiono al passaggio del b. del tifo attraverso le gl. linfatiche. I bacilli, pochi, trovati colle colture in quelle due pleiadi più probabilmente potevano essere quelli arrivati a loro per la via del sangue ed ivi sopravissuti per la minor resistenza delle glandole o forse — nel caso delle peribronchiali potevano essere b. del tifo arrivati col sangue e fissatisi nei centri di bronco-polmonite (dei quali però non ho fatto indagini batteriologiche) e rifluiti poi pei linfatici nelle glandole della regione.

Veniamo ora alla seconda classe di casi, quella in cui il b. del tifo esisteva, oltrechè negli organi elettivi, anche nel sangue — almeno all'autossia — e in parecchi degli organi, che possono essere sua sede accidentale. Io ho sette osservazioni di questa classe, nelle quali la morte avvenne dalla fine della I settimana alla metà della III. Di esse cinque morirono senza complicazioni per la gravità dell' infezione tifosa, due per enteroraggia. Anzitutto per le pleiadi linfatiche estra-addominali nominate anche in questa classe parecchi casi rimasero negativi: due casi per le *inguinali*, uno per le *ascellari*, due per le *carotidee* e *sottomascellari*. Anche nei casi poi in cui queste pleiadi erano positive di regola si notava, che alcuni tubi e talora molti rimanevano sterili e nei rimanenti vi erano colonie del tifo, ma molto scarse relativamente a quelle degli organi sede costante, da tre a dieci per innesto e ben di rado in un numero maggiore. Per darne una idea conveniente ne riporterò un caso:

Osservazione 15ª. — Pietro P. 26 anni (N. 12 ore, T. 25° gr.). Metà III settimana. Nessuna complicazione.

Milza moltissime colonie *b. typhi*. *Midollo dei femori* molte colonie *b. thyphi*.

Sangue del cuore due innesti negativi ed uno con due colonie *b. typhi*.

Cervello negativo.

Gh. linf. meseraiche moltissime colonie *b. typhi*.

Gh. linf. ascellari due innesti negativi ed uno con due a tre colonie *b. typhi*.

Gh. linf. inguinali tre negativi ed uno con pochissime colonie *b. typhi*.

Gh. linf. carotidee sup. tre negativi ed uno con poche colonie *b. tyhhi* (D).

Gh. linf. peribronchiali uno negativo e due positivi pel *b. typhi* (D).

Per le *gh. peribronchiali* devo notare, che ho fatto colture solamente in cinque casi e sempre con esito positivo e quasi sempre con un numero discreto di colonie fino a 25-30 per tubo. In tre di questi casi appunto delle colonie delle peribronchiali ho fatto la diagnosi batteriologica completa. Avverto, che in niuna di queste cinque osservazioni esistevano complicazioni polmonari, e che le gh. peribronchiali macroscopicamente non sembravano alterate. Io ritengo, che questo numero insolito di colonie dalle peribronchiali in confronto alle altre pleiadi sia da attribursi, almeno in buona parte, ad una proliferazione post-mortale del b. del tifo, determinata dalla situazione profonda, meno facile a raffreddarsi delle gh. stesse. Fuori di questo nel loro complesso i risultati delle colture delle pleiadi estra-addominali erano molto analoghi da una pleiade all'altra ed erano simili a quelli degli organi, che non sono sede costante del b. del tifo. In questi casi si trattava di una vera generalizzazione probabilmente terminale del b. del tifo, donde la sua presenza nel sangue e in molti organi, che non sono sede costante, e quindi ancora in molte o tutte le pleiadi linfatiche non alterate macroscopicamente e il cui territorio linfatico era apparentemente normale,

Qui devo aprire una parentesi per chiarire una questione sulle gh. peribronchiali, di cui ho già fatto cenno più avanti citando un'affermazione di Curschmann (27, p. 101). Nel mediastino posteriore appena sopra il diaframma si vedono non di rado due a quattro glandole linfatiche alquanto ingrossate e di aspetto midollare, che si potrebbero prendere per peribronchiali — e ciò deve essere avvenuto talvolta — ma non lo sono, perchè mancano di antracosi e pel sito. Nei casi in cui le cercai le trovai cinque volte: in quattro ho fatto colture ed ho trovato tre volte il bacillo del tifo puro e abbondante. Queste glandole mi paiono in continuità colle aortiche addominali e colle meseraiche, e da esse devono ricevere i bacilli: fors'anche ricevono linfatici — e quindi i bacilli — dal fegato pei di lui legamenti posteriori.

A completare le mie ricerche sulle glandole linfatiche dirò, che in quattro casi ho fatto *un esame istologico* comparativo fra le glandole meseraiche e

le pleiadi estra-addominali sovra nominate. Di questi casi uno era in I settimana (un tifoso suicidatosi nel delirio, non compreso tra le osservazioni dell'elenco), due in II (oss. 8ª e 12ª), una in principio di IV (oss. 7ª). Come ho già accennato sopra in tre casi confrontai nello stesso modo le meseraiche vicine all'ileo colle mesocoliche e colle peridigiunali. Io qui non posso descrivere le alterazioni da me trovate, ma devo notare, che da questi confronti risultava un fatto evidentissimo, e *si è che le* alterazioni delle meseraiche vicine all'ileo erano fortissime, e invece quelle delle mesocoliche e peridigiunali e sovratutto delle pleiadi estra-addominali erano così leggiere da essere talora persino discutibili, e al massimo da ricordare appena il grado più mite delle alterazioni delle meseraiche. A questo proposito ricordo, che Bezançon e Labbé (29), studiando il modo di reagire dei gangli linfatici nelle infezioni sperimentali hanno notato, che fra i gangli del sito d'inoculazione e quelli lontani vi era una spiccata differenza di grado delle alterazioni. Ora ciò è appunto quello, che io ho osservato quà nella tifoide fra le meseraiche e le altre pleiadi del corpo: le meseraiche si comportavano, come i gangli del sito d'inoculazione, invece le altre si contenevano, come le glandole lontane, le quali prendono parte soltanto alla reazione generale dell'organismo.

Concludendo: 1° *le glandole linfatiche in generale non sono sede costante e molto meno elettiva del b. del tifo;* 2° *di esse però le glandole meseraiche lo presentano costantemente, ma perchè il bacillo invade l'organismo per quella via;* 3° *il bacillo stesso si può trovare in qualche caso anche nelle pleiadi estra-addominali, sovratutto quando è avvenuta un'invasione generale di lui e il più delle volte vi deve essere arrivato col sangue.*

Quando il b. del tifo nell'uomo per la via delle glandole meseraiche e dotto toracico è arrivato nel circolo sanguigno, deve prima attraversare il cuore destro e i polmoni, e poi dopo pel gran circolo finisce a distribuirsi a tutti gli organi. Ma di regola nella maggioranza di questi scomparisce e non rimane o almeno non si trova con costanza, che nel midollo delle ossa, milza, e fegato, i quali organi — colle glandole meseraiche, di cui ho già detto — costituiscono così *le sedi costanti* del b. del tifo.

MIDOLLO DELLE OSSA.

Le di lui alterazioni nella tifoide richiamarono l'attenzione degli studiosi parecchio tempo prima della scoperta del bacillo specifico. Così fin dal 1872 Ponfick (30) e Foà (31) segnalarono nel midollo dei tifosi la presenza di numerose cellule globulifere, e già a quell'epoca nel midollo bruno del pe-

riodo tardivo della malattia Neumann e Bizzozero avevano trovato delle grosse cellule cariche di pigmento, derivante alla sua volta dalla scomposizione di globuli rossi inclusi.

Il bacillo di Eberth nel midollo lo si riscontrò dapprima nei relativi processi suppurativi post-tifici. In seguito lo si cercò anche nel midollo delle ossa apparentemente non alterate, almeno non suppuranti e per primo Ebermayer (32) in un tifoso morto in XXIV giornata, fece colture da una costa e da un femore e dalla prima ottenne il b. del tifo e dal secondo ebbe risultato negativo. Nel 1894, Quincke (17) replicò le ricerche in nove cadaveri di tifosi eseguendo ancora le colture da una costa in tutti e due volte anche dallo sterno, e in otto casi vide svilupparsi il b. di Eberth. Quincke notava nello stesso tempo, che il numero delle colonie dal midollo era più scarso di quello dalla milza. Fuori di queste non conosco altre ricerche fatte sull'uomo allo scopo di studiarvi la distribuzione normale del b. nel midollo, mentre devo trascurare, perchè escono dal mio campo, tutte le ricerche batteriologiche eseguite nei casi di suppurazioni ossee post-tifiche, nelle quali appunto si è trovato di fequente il b. di Eberth. Anche iniettato nelle vene degli animali il bacillo si deposita nel midollo delle ossa e vi resta abbastanza a lungo, come risulta dalle esperienze di Wissokovitsch, Chantemesse e Widal (33), Klemm e dalle ultime di Lepine e Lyonnet (34).

Prima di esporre i risultati delle mie ricerche batteriologiche devo ricordare, che nel corso della tifoide il midollo si trasforma, si può dire costantemente, da m. grasso in m. rosso. Si badi però, che nel dire questo io non intendo di entrare nella natura del processo, nè si deve credere che si tratti di solo ringiovanimento, giacchè fuori di dubbio vi hanno parte anche dei fatti sicuramente patologici, quale la comparsa, che io per alcune mie ricerche posso confermare, di cellule globulifere e di cellule pigmentifere. Quincke, ad es., crede che si tratti di un processo infiammatorio del midollo, mentre Dominici (85) nei conigli avrebbe veduto un ritorno allo stato fetale, ma checchè ne sia io non posso entrare qui nell'argomento, il quale d'altronde fu già studiato oltre che da Ponfick (30), Foà (31) anche da Grohé (35), ecc. Invece dirò in breve del modo con cui macroscopicamente avviene tale trasformazione, desumendolo dall'esame minuto di 30 casi di tifoide, ventuno dei quali morti fra la I e la fine della IV settimana, sette oltre la IV e due in ricaduta. È un punto per me importante, perchè è intimamente legato colla distribuzione dei bacilli nel midollo stesso.

La trasformazione in midollo rosso per le ossa lunghe degli arti incomincia nei femori e negli omeri, muovendo di regola dall'epifisi superiore e in prossimità di questa anche dalla periferia del midollo. Di lì l'arrossamento invade il resto del midollo gradualmente o a strie o ad isole, o più di frequente a mezzo di una zona di passaggio di colore intermedio fra il

rosso e il giallo. Alquanto più tardi dell'inizio nei femori e negli omeri, comincia e seguendo lo stesso ordine avviene la trasformazione nel midollo delle tibie e dei radi. Ne viene, che in linea generale, la trasformazione da midollo grasso in rosso procede dalla radice degli arti verso la loro punta e dall'estremo centrale delle ossa lunghe verso l'estremo periferico, seguendo quindi la direzione centrifuga descritta a suo tempo come regola generale da Neumann nelle più diverse malattie. Simile trasformazione avviene poi lentamente, ma non in misura eguale per tutti i soggetti. Negli adulti di regola nella seconda settimana si trova rosso il midollo del terzo o al più della metà superiore della diafisi del femore e dell'omero, e tutto il rimanente, compreso quello delle tibie e dei radi, è giallo o è appena iniziato l'arrossamento nell'estremo superiore delle ultime ossa nominate. Ora in queste proporzioni non è raro di trovare rosso il midollo anche in morti di altre malattie (la polmonite, ad es.), come anche di recente osservò Dominici (36), e come per le mie osservazioni personali posso riconfermare anch'io. Se però l'infezione tifosa è per sè stessa molto grave anche la trasformazione avviene più rapidamente ed estesamente, e lo stesso mi è parso che succeda in causa dell'età giovane del malato. In tre bambini fra i tre e i sette anni morti nella prima e seconda settimana, ho trovato rosso quasi tutto il midollo delle ossa lunghe.

Nei sette morti oltre la quarta settimana — meno in una di 60 anni, in cui era ancora grasso — ho trovato rosso quasi al completo il midollo dei femori e omeri ed avanzato l'arrossamento di quello delle tibie e dei radi. In due di essi il midollo volgeva al colore bruno d'acciaio, come avviene appunto nel periodo tardivo della tifoide. Nelle due ricadute (oss. 23ª e 31ª) il midollo era rosso pressochè in totalità.

In ultimo dirò, che nella tifoide oltre a quanto ho accennato, possono avvenire (non parlo delle suppurazioni) altre alterazioni, ma però molto di rado. Così in un caso di vera setticoemia da *b. typhi* (Osserv. 8ª) ho trovato il midollo dei femori seminato da numerose emorragie lenticolari.

Vediamo ora il modo di comportarsi del b. del tifo nel midollo osseo.

Io ho fatto colture del midollo in trentanove casi, nel qual numero comprendo solamente i casi in cui il b. del tifo esisteva ancora in qualcuno degli organi del corpo, sovratutto nelle sue sedi costanti. In sedici casi pel midollo mi limitai alle colture dai soli femori, in due le eseguii dai femori e dalle tibie, nei rimanenti ventun casi feci colture di regola da otto ossa lunghe, i due femori, le tibie, gli omeri, i radi. Due volte eseguii le colture anche dallo sterno e clavicola e una volta dall'astragalo.

Il far colture dalle ossa lunghe è cosa facile. Si scopre tutta la diafisi, la si fende pel lungo con scalpello e mazzuola e si piglian gli innesti lontano dal sito, dove ha agito lo scalpello. Per ogni osso io allestivo al-

meno quattro colture, non di rado però ne eseguivo assai di più. Nei confronti fra midollo rosso e midollo grasso nello stesso osso preparavo due serie distinte di innesti.

Prima di riassumere in modo complessivo i risultati di tutte queste ricerche credo opportuno per ragioni di chiarezza di riportare in sunto alcune osservazioni.

OSSERVAZIONE 27ª. — Ercole Q., 6 anni (N. 17 ore T. a zero). Morte in fine di prima settimana. Complicazione bronco-polmonite bilaterale.

Milza 100 e più colonie *b. typhi* per innesto (D). *Fegato* colonie numerose, ma meno della milza (D). *Gh. meseraiche* colonie numerosissime.

Sangue del cuore da 1 a 7 colonie per tubo (D). *Sangue delle vene del braccio e crurali* negativo.

Degli organi, che possono essere sede accidentale, solamente un rene è positivo (D). Pleiadi linfatiche estra addominali, cervello, tiroide, timo, glandole salivali, pancreas negativi.

Omeri (midollo rosso) da 3 a 5 colonie *b. typhi* per innesto (D. omero destro).

Femori (midollo rosso) da 4 ad 8 fino a 20 colonie per innesto.

Tibie (midollo quasi grasso) una negativa, l'altra con tre innesti sterili e una con quattro colonie *b. typhi.*

OSSERVAZIONE 32ª. — Angela R., 7 anni (N. 26 ore, T. 12°.2'). Fine prima settimana. Complicazione bronco-polmonite sinistra.

Milza colonie numerosissime *b. typhi* (D). *Fegato* da 15 a 20 colonie per innesto (D) *Meseraiche* con numero grandissimo.

Sangue del cuore sterile, come pure quello delle vene delle braccia e crurali.

Reni (D), *cervello* (D), *corpo tiroide* tutti positivi pel *b. typhi.*

Omeri (midollo rosso nella metà superiore) colonie numerose *b. typhi.*

Radi (midollo in prevalenza grasso) da 10 a 30 colonie per innesto.

Femori (midollo in massima parte rosso) da 50 a 70 colonie per innesto.

Tibie (midollo in prevalenza grasso) da 10 a 20 colonie per innesto (D. tibia destra).

OSSERVAZIONE 25ª. — Lucrezia A., 26 anni (N. 11 ore, T. 7°). Morte in quindicesima giornata. Nessuna complicazione.

Milza e fegato da 20 a 50 colonie *b. typhi* per innesto; *Meseraiche* da 50 a 100 colonie.

Sangue del cuore da 1 a 20 colonie *b. typhi* per innesto (D) e di più alcune colonie di *Staph. p. albus. Sangue delle vene delle braccia* sterili. *Sangue delle vene crurali*, su otto colture una colonia unica di *b. typhi.* Pleiadi estra-addominali. cervello, muscoli, glandole salivali, pancras, negativi.

Degli organi di possibile sede accidentale solo un rene positivo e pel *b. typhi.*

Omeri (midollo rosso quasi in toto) da 3 a 5 colonie *b. typhi* per innesto.

Radi (midollo grasso) negativi.

Femori (midollo rosso nei tre quarti superiori) da 3 a 30 colonie *b. typhi* per innesto.

Tibie (midollo grasso) negative.

OSSERVAZIONE 22ª. — Adalgisa L., 26 anni (N. 19 ore, T. 8°). Morte in 18ª giornata per enterorragia.

Milza colonie numerosissime *b. typhi.*

Fegato da 14 a 20 colonie per innesto *b. typhi.*

Meseraiche colonie numerosissime *b. typhi* (D).

Sangue del cuore da 1 a due colonie *b. typhi* per tubo.

Degli organi di possibile sede accidentale solamente i *reni positivi* e pel *b. typhi.*

Omeri (midollo rosso in totalità) da 4 a 30 colonie *b. typhi* per innesto.

Radi (midollo quasi del tutto grasso) il destro negativo; il sinistro con due innesti negativi e due con 3 e 5 colonie di *b. typhi.*

Femori (midollo rosso) fino a 100 colonie *b. typhi* per innesto. (D. femore d.)

Tibie (midollo grasso) negative.

Dai risultati complessivi di tutte le mie osservazioni restava anzitutto assodato il fatto già enunciato per le coste e lo sterno da Quincke (17°), che il b. del tifo nella I, II, III e IV settimana si trova sempre nel midollo rosso delle ossa a patto però, che esista anche negli altri organi del corpo, che in eguali condizioni sono sede costante del bacillo stesso. Vi è nel midollo, anche quando manca nel sangue del cuore, e più ancora quando manca nel sangue delle vene provenienti dagli arti, che come dirò a suo tempo sono sterili nel maggior numero dei casi. Per questo si deve escludere, che il b. del tifo esista nel midollo a causa di un'invasione agonica o post-mortale, perchè in tal caso lo dovremmo trovare anche nel sangue. Dobbiamo quindi ritenere, che il *midollo rosso delle ossa è sede costante, anzi elettiva, del bacillo del tifo.*

Per quanto riguarda la distribuzione del bacillo nelle varie ossa da me studiate osservai quanto segue.

Pei *femori*, onde avere risultati positivi, si devono fare le colture dalla parte superiore della diafisi, dove appunto si trova primamente il midollo rosso. Anche qui non di rado qualche innesto resta negativo e negli innesti positivi il numero delle colonie è relativamente modesto e varia fra un terzo e la metà di quello della milza.

Per gli *omeri* le colture si devono ancora allestire dal midollo della parte superiore della diafisi. Si hanno pure qualche volta alcuni tubi sterili e negli innesti positivi il numero delle colonie d'ordinario va dalla metà a due terzi al più di quelli dei femori.

Sia negli omeri, che nei femori, se si fanno le colture della parte sicuramente grassa del midollo situata, come dissi, nella porzione inferiore della diafisi, i risultati sono - salvo casi spiegabili - negativi.

Nei *radi* e nelle *tibie* in un buon numero di casi i risultati delle colture sono negativi. Nei casi positivi quasi sempre alcuni innesti restano

sterili e negli altri il numero delle colonie è d'ordinario assai esiguo e va da una a quattro colonie o poco più per tubo. Ciò si accorda col fatto, che in queste ossa la trasformazione del midollo da grasso in rosso avviene lenta e tardiva.

Da ciò deriva la conclusione, che *il bacillo di Eberth nel midollo delle ossa lunghe degli arti va progressivamente diminuendo fino a scomparire, muovendo dalla radice degli arti verso le dita, e ciò parallelamente alla trasformazione da grasso in rosso del midollo stesso.*

Un'altra conclusione si è che *anche nel midollo dei femori, che ne è il più ricco, il numero delle colonie è notevolmente più piccolo di quello della milza e al più ne raggiunge la metà.*

Circa i rapporti fra la presenza e distribuzione del b. di Eberth e l'età della malattia nei sedici casi in cui mi limitai alle colture dai femori i risultati furono sempre positivi, nè io potei rilevare differenze da una settimana all'altra, andando sino alla IV, nella quale osservai due casi anche essi positivi. Pei casi in cui preparai le colture da tutte le ossa e nei due in cui le eseguii solamente dai femori e tibie osservai quanto segue.

Nella I settimana, su quattro casi, in tre tutte le ossa furono positive pel *b. typhi* e nel quarto femori e omeri positivi e invece radi e tibie negativi.

Nella II settimana, di otto casi, in sei tutte le ossa positive e due cogli omeri e femori positivi e radi e tibie negativi.

Nella III settimana, su quattro casi, uno con tutte le ossa positive; due cogli omeri e femori positivi e radi e tibie negative; il quarto con tutte le ossa negative. Era questo (Oss. 41ª) il cadavere di un uomo di 42 anni e presentava ancora tutto il midollo grasso; dalla milza, fegato e meseraiche avevo ottenuto numerose colonie di *b. typhi.*

Nella IV settimana, ancora su quattro casi, uno con tutte le ossa positive; il secondo coi femori e omeri positivi e radi e tibie negativi e il terzo con due sole colonie in un innesto dell'omero destro e le altre ossa negative. Era questo un uomo (Oss. 28ª) di 47 anni, che conservava grasso tutto il midollo. Nel quarto caso (Oss. 38ª), che va considerato a parte, le colture del femore sinistro diedero colonie *pure* di *b. typhi*, quelli dei due omeri e del radio sinistro diedero colonie *pure* di *b. coli;* le altre ossa furono negative. In questo caso ho fatto la diagnosi batteriologica di 24 colonie (10 di *b. typhi*, 14 di *b. coli*). Si noti che il *b. coli* aveva determinato anche una nefrite suppurativa e che esisteva nei centri di bronco-polmonite, associato però in essi agli streptococchi.

Nella V settimana, su tre casi, in uno i femori furono positivi e le tibie negative e negli altri due le ossa furono tutte negative pel *b. typhi* e in uno in sua vece vi trovai lo *s. stap. aureus*, che aveva provocato una

setticopioemia (Oss. 35ª). Di questi due ultimi casi, in quello colla setticopioemia da stafilococco aureo trovai il b. del tifo nella milza e nelle meseraiche e nell'altro lo trovai entro infarti della milza e reni (Oss. 26ª).

In questo modo, sui 39 casi coi b. del tifo in altri organi e nei quali feci colture dal midollo, ho trovato in questo il b. di Eberth 36 volte, e nei tre casi in cui mancava, o il midollo era ancora grasso o la malattia era in periodo avanzato.

Da queste mie osservazioni deve poi ritenersi che il maggiore sviluppo del bacillo del tifo nel midollo delle ossa lunghe degli arti avvenga nella II settimana, ciò che del resto concorda con quanto succede in questo stesso periodo anche per gli altri organi. Nei due casi - l'uno in III e l'altro in IV settimana - in cui il bacillo mancava in tutti - o quasi tutti - i midolli, questi erano ancora completamente allo stato grasso, ed è da ritenersi, che in quelle condizioni il bacillo possa mancare da tutti i midolli delle ossa lunghe anche nella I e II settimana, allo stesso modo con cui manca di sovente a questa stessa epoca dai radi e dalle tibie. Circa l'epoca di scomparsa del bacillo dal midollo al declinare della malattia per le mie poche osservazioni dovrei ritenere, che nel maggior numero dei casi essa avvenga contemporaneamente nel midollo e nella milza e solo in qualche caso avvenga prima la scomparsa dal midollo.

È importante per la pratica batteriologica, che nel midollo osseo il bacillo del tifo si trova quasi sempre puro e ciò con maggior facilità, che non negli altri organi. Dei miei 36 casi con colture positive pel b. del tifo questo in 34 era puro, e solamente in due lo trovai mescolato ad altri microorganismi. In uno (Oss. 24ª) era associato in due ossa allo st. p. aureo; nel secondo (Oss. 42ª) dal femore destro, da cui solo feci colture, fra mezzo alle colonie del tifo trovai una colonia, che mi è parsa unica, di *b. coli* (D). Ho citato un terzo caso (Oss. 38ª) in cui il *b. typhi* esisteva in un osso e il *b. coli* in tre altre, ma essi nelle rispettive sedi erano puri. Ho fatto la diagnosi batteriologica delle colonie ottenute dal midollo osseo in venti casi ed ho esaminato così 59 colonie di *b. typhi* e nei due casi in cui vi era con lui o mescolato o in sede distinta il *b. coli*, ho esaminato pure 7 colonie di quest'ultimo. Noto anche, che nei casi in cui ho fatto la diagnosi delle colonie del midollo vi erano compresi i casi, che potevano essere sospetti di impurità, fra cui i due morti per peritonite perforativa, in uno dei quali (Oss. 29ª) esisteva il *b. coli* nel cuore e nei reni.

Volli ancora vedere, se ritardando la necroscopia avveniva nel midollo un' invasione di altri microorganismi. A ciò in due cadaveri di tifosi eseguii le colture dal midollo del lato destro, nell'uno a 8 ore (T. 17° gr.) dopo morte e feci quelle del midollo dal lato sinistro a 38 ore; nell'altro le colture del lato destro a 10 ore (T. 22°) e quelle del lato sinistro a 34 ore.

Nell'intervallo i visceri già tagliati erano stati riposti nelle cavità e il cadavere ricucito e quindi la putrefazione doveva essere - come fu di fatto - in essi più rapida, che nei cadaveri non ancora sezionati.

(*Continua*).

IV.

CLINICA PEDIATRICA DELLA R. UNIVERSITÀ DI ROMA
diretta dal Prof. L. CONCETTI

Contributo allo studio del diplococco intracellulare di Weichselbaum e Jäger e della meningite cerebro-spinale epidemica nei bambini (*)

per il dott. A. LONGO, assistente nella clinica e negli ospedali di Roma.

Dopo che la puntura lombare dalla clinica è entrata nel dominio della medicina pratica diventando ben tosto uno dei più possenti mezzi diagnostici di cui questa dispone, dacchè i mezzi di indagine batteriologica si sono sempre più perfezionati, e si è notevolmente accresciuto il patrimonio delle cognizioni batteriologiche nella classe medica, d'allora lo studio dell'etiologia della meningite ha avuto un benefico sprazzo di luce, che, se non permette ancora di poter dire l'ultima parola in proposito, ci permette almeno di orizzontarci in mezzo alle disparate opinioni esistenti su tale argomento.

Il fatto più importante che da tali ricerche è risultato si è l'importanza sempre crescente assunta dal diplococco intracellulare di WEICHSELBAUM e JÄGER, contro il diplococco lanceolato nell'etiologia della meningite cerebro-spinale epidemica genuina.

Così mentre sino a pochi anni addietro la presenza del diplococco intracellulare nell'essudato meningeo ritenevasi un fatto quasi eccezionale in confronto dell'enorme frequenza con cui in quello rinvenivasi il diplococco lanceolato (opi-

(*) Mi piace far notare sin da ora come a torto nella letteratura del *diplococcus intracellularis meningitidis*, se ne attribuisce senz'altro la scoperta al WEICHSELBAUM, non tenendo conto che già nel 1884 i professori MARCHIAFAVA e CELLI pubblicavano nella « Gazzetta degli Ospedali » il reperto batteriologico di due casi di meningite, in cui rinvennero diplococchi di forma identica al gonococco *contenuti dentro le cellule di pus, più raramente dentro gli epitelii, che quando sono abbondanti impartiscono all'essudato meningeo l'aspetto microscopico del pus blenorragico.*

nione questa, che specialmente in Italia trovò i più caldi sostenitori nel Foa, che in 100 casi di meningite studiati batteriologicamente, trovò costantemente il diplococco di Fränkel, e poi nel Bordoni-Uffreduzzi, e Banti, Righi, Vincenzi, Quadu, ecc.), ora invece si ha quasi il caso contrario. Così Jäger su 10 casi esaminati trovò costantemente il diplococco intracellulare, Petersen lo rinvenne 23 volte su 26 casi, l'Urban 5 volte su 5, Kister 2 su 2, Heubner non lo vide mai mancare in 9 casi, così pure lo Scherer in 18 casi e poi Schiff, Comba, Kurth, Iani, Finkelstein, Fuerbringer ed altri, lo trovarono quasi costantemente nei casi di meningite cerebro-spinale-epidemica, che ebbero occasione di esaminare batteriologicamente. Il Councilman che potè seguire una estesa epidemia di meningite (111 casi) su 35 autopsie eseguite, non lo vide mancare che 4 volte, in uno dei quali si aveva avuto risultato positivo all'esame del liquido cerebro-spinale estratto con la puntura lombare. Vero è che su 55 volte in cui fu eseguita la puntura lombare si rinvenne il meningococco 28, ma basta pensare al fatto che nello stesso individuo non lo si ritrova nell'essudato in ogni istante della malattia, come risulta anche dal primo, dal secondo e dal quarto dei miei casi, per comprendere agevolmente a che cosa si possa attribuire la mancanza del meningococco negli altri 7 casi.

Qualcuno anzi ha messo in dubbio che in qualcuno dei casi della prima serie avesse avute luogo un'inesattezza di diagnosi batteriologica. Dubbio che il Weichselbaum emette per i casi di Leichtenstern, Henoch e Senator, ed il Kamen per i casi del Panieski, il quale in 13 casi di meningite cerebro-spinale studiati dal punto di vista etiologico trovò costantemente il diplococco lanceolato, il quale però era pochissimo e talora niente affatto virulento, fatto questo che non a torto il Kamen ritiene più proprio del meningococco che del diplococco, ma il volere su questo solo fatto stabilire una diagnosi, mi par per lo meno un po' azzardato, tanto più che si sa quali molteplici cause possono influire nel modificare la virulenza di un microorganismo, ed anche nella nostra clinica pediatrica ci è stato dato qualche volta trovare completamente inattivo sugli animali un diplococco che aveva prodotto una gravissima meningite cerebro-spinale nei piccoli infermi. Del resto diplococco e meningococco sono due microorganismi che oltre alla virulenza presentano parecchie differenze vuoi morfologiche che biologiche che permettono di stabilirne con assoluta certezza la diagnosi.

Gli errori di diagnosi batteriologica, come si vede, potrebbero ascriversi a ben pochi casi e non possiamo certo in essi trovare la ragione vera, perchè al giorno d'oggi a numerosi osservatori è dato riscontrare con la maggior facilità la presenza del diplococco intracellulare negli essudati meningei, laddove sino a pochi anni or sono ciò era ritenuto un fatto quasi eccezionale.

Ciò credo trovi la sua ragione vera più che altro in ciò che gli esami batteriologici più che sul cadavere sono stati fatti sul liquido cerebro-spinale ricavato dal vivente mediante la puntura lombare, da ciò ne è seguìto che le ricerche sono state condotte non solo sui casi di meningite gravissima mortale, ma eziandio su quelle di discreta gravezza con esito in guarigione. Ora sono

per lo appunto le meningiti lievi quelle prodotte dal meningococco intracellulare, mentre le altre prodotte dal diplococco del Fränkel sono quasi inesorabilmente mortali. Se infatti nei casi da me riferiti non si fosse cercato l'agente etiologico mediante la puntura lombare, esso sarebbe restato un' incognita, se pure da qualche ardente fautore dello pneumococco non fossero state attribuite a questo senz'altro.

Ora se a questi fatti si aggiungerà che in parecchi casi attribuiti al diplococco di Fränkel, si è trattato di meningiti secondarie a polmoniti crupali, che oramai è assodato non doversi ritenere che metastasi del processo pneumonico, da distinguersi quindi nettamente dalla meningite epidemica, si comprenderà agevolmente che la discrepanza di risultati a cui sopra ho accennato è più che altro fittizia.

Nei casi di meningite cerebro-spinale infantile studiati nella clinica pediatrica dell'Università di Roma, ed in altri casi provenienti dalla clinica privata del prof. Concetti (cui colgo l'occasione per esternare la mia più sincera gratitudine per gli aiuti di cui mi è stato largo nella compilazione del mio lavoro), si è cercato costantemente di stabilirne l'agente patogeno mediante l'esame microscopico, culturale e con le iniezioni negli animali del liquido ricavato con la puntura lombare eseguita in vari stadii della malattia.

Detti casi non sono molti, ma i risultati costanti in essi ottenuti mi permettono di portare un discreto contributo all'importanza del diplococco intracellulare nell'etiologia della meningite cerebro-spinale epidemica genuina.

In sei casi di meningite infatti che ho avuto occasione di studiare batteriologicamente, neppure una volta ho potuto constatare la presenza del diplococco di Fränkel, mentre ho costantemente ritrovato nell'essudato meningeo il meningococco di Weichselbaum e Jäger.

Nei casi in cui fu trovato il diplococco del Fränkel, si trattava sempre di meningiti secondarie a processi pneumonitici.

***

Ma non solo l'importanza del meningococco nell'etiologia della meningite, ma eziandio lo studio della morfologia e biologia dello stesso ha ricevuto una benefica influenza dai fattori, cui in principio del mio lavoro accennavo.

I vari osservatori infatti non si sono soltanto preoccupati di fare, per dir così, la statistica dei casi di meningite dovuti al diplococco intracellulare, ma han voluto approfondire eziandio lo studio dello stesso, e da ciò ne è risultato che la descrizione datane del Weichselbaum ha subìto vari ritocchi se non modifiche essenziali, per opera specialmente del Jäger, onde a ragione si è più tardi congiunto al primo il nome di quest'ultimo.

Così mentre secondo il Weichselbaum il diplococco intracellulare si scolorirebbe con il metodo del Gram, non crescerebbe o quasi in brodo, gelatina e sulle patate, il Jäger invece ebbe risultati quasi del tutto opposti.

Anche il NETTER, che ebbe occasione di osservare una discreta epidemia di menigite cerebro-spinale a Parigi, riprese lo studio dell'argomento in parola, e potè osservare tutta una serie di diplococchi presentanti tali differenze nelle loro proprietà morfologiche e biologiche, da potersi, secondo l'autore, stabilire tutta una catena di forme diplococciche, mediante la quale dal diplococco del Fränkel si arriverebbe al diplococco intracellulare; da ciò egli venne alla conclusione non esser questo che una varietà di quello.

Già precedentemente al NETTER, l'HEUBNER, l'URBAN, KISTER, KAMEN ed altri, avevano ripreso lo studio di tale microorganismo, con risultati in molti punti non abbastanza concordi, sicchè non ho creduto inutile di ristudiare anch'io il diplococco intracellulare nelle sue note morfologiche e biologiche, per cercare sin dove fosse possibile di trovare il perchè di tale discrepanza di risultati.

CASO I (1). — Elvira Seri, di anni due e mesi sei viene ricoverata in clinica il 16 marzo 1899.

Il padre pare sia stato sifilitico; dei quattro fratelli maggiori della piccola Elvira, il primo visse solo 40 giorni, era atrofico e morì in un accesso di eclampsia.

Il secondo ed il terzo morirono sul nascere, quest'ultimo anzi pare sia venuto alla luce strangolato da molteplici giri del cordone ombelicale.

Il quarto non ha sofferto mai malattia di sorta.

La bambina in esame pare sia stata sempre in condizioni di salute abbastanza floride sino a 15 giorni or sono, in cui improvvisamente in completo benessere fu assalita da brivido intenso cui seguì un'elevazione abbastanza notevole della temperatura, contemporaneamente la bambina strillava, era irrequieta, teneva la testa fortemente tirata indietro, portava le manine alla testa localizzando quasi in quel sito tutte le sue sofferenze, in tali condizioni restò per ben dieci giorni. Non ebbe mai in questo lasso di tempo nè vomito, nè convulsioni. Anche le defecazioni si succedevano regolarmente.

Da dieci giorni in qua pare che i sintomi morbosi abbiano assunto un andamento piuttosto intermittente: ad un giorno in cui la bambina è in preda alla sindrome morbosa sopra descritta, ne succede un altro in cui detti sintomi scompaiono quasi completamente per ricomparire il giorno successivo, fatto che ci fece anco sospettare l'esistenza di un'infezione malarica, ma l'esame del sangue ripetutamente eseguito diede costantemente risultato negativo per i parassiti malarici.

Nessun disturbo degno di nota da parte degli altri apparecchi.

Durante la sua degenza in clinica fu quasi confermato quanto la madre asseriva. Completo benessere in un giorno, poi brivido, febbre piuttosto elevata, grida, agitazione, cefalea intensa, notevole rigidità della nuca, spasmo e movimenti convulsivi dei muscoli masticatori e dei motori dell'occhio, opistotono; anoressia completa. Tali fatti avevano la durata di 12-24 ore poi cedeva la febbre e con essa tutti gli altri fenomeni morbosi. Nel giorno seguente non ci era dato notare che un profondo abbattimento della bambina.

Da parte del torace non si potè constatare altro che un po' di catarro bronchiale. Da parte del tubo digerente stipsi e feci piuttosto fetide nei primi giorni, poi niente più di notevole. In tale stato proseguì la bambina per circa un mese.

(1) La relazione clinica dei primi tre dei seguenti casi la tolgo suntandola da uno studio sulla *Puntura lombare e sieroterapia nelle meningiti acute non tubercolari dell'infanzia* comunicato dal prof. CONCETTI alla R. Accademia medica di Roma, nel luglio 1899.

La guarigione ebbe luogo gradatamente; gli intervalli fra i vari accessi diventavano sempre più lunghi e ad ogni accesso i fenomeni morbosi presentavano un'tntensità sempre decrescente fino a scomparire del tutto.

La puntura lombare fu praticata 5 volte:

I. 28 marzo (27° giorno di malattia, durante l'accesso meningitico).

Estrazione di 12 cmc. di liquido torbido color cioccolatte. All'esame microscopico numerosi leucociti, parecchi corpuscoli rossi, assenza di microrganismi.

II. 1° aprile (al declinare dell'accesso).

Estrazione di 10 cmc. di liquido alquanto torbido, di colorito giallastro.

L'esame microscopico di detto liquido colorato con la soluzione di Ziehl rivelò la presenza di numerosi leucociti mono e polinucleati, di essi alcuni contenenti diplococchi aventi tutti i caratteri di quello descritto dal WEICHSELBAUM.

Se ne riscontrano da uno a tre nel protoplasma cellulare, neppur uno endonucleare, la maggior parte però stavan fuori delle cellule.

I più avevano la forma classica dei semi di caffè non eran rare però le forme isolate. Non si osservavano nè mucchi, nè catenette, nè forme tetradiche.

Assumevano eziandio fortemente le comuni sostanze coloranti in guisa da potersi agevolmente colorare con lo Ziehl anche diluito ed a freddo, o con una semplice soluzione idroalcoolica di fucsina, bleu di metile, violetto di genziana, ecc.

Si coloravano abbastanza intensamente col metodo del Gram.

III. 3 aprile — 15 cmc. di liquido sanguinolento.

Es. microscopico. Identici risultati che nella precedente puntura. Più numerose le emazie, meno i fagociti.

IV. 16 aprile. Vien fuori qualche goccia di liquido in cui l'esame microscopico non rivela la presenza nè di cellule purulente, nè di microorganismi.

V. 15 maggio. Estrazione di 15 cmc. di liquido perfettamente limpido ed incolore in cui l'esame microscopico non dimostrò presenza nè di microorganismi nè di elementi cellulari. Lasciato a sè però dopo parecchio tempo potè constatarsi un leggerissimo intorbidamento e la formazione di un sedimento grigio-giallastro, poltaceo che esaminato microscopicamente si mostrò costituito da cocchi presentanti tutti i caratteri del diplococco di Weichselbaum.

Ricerche batteriologiche. — Poche gocce del liquido estratto con la seconda puntura lombare si fanno cadere in provette contenenti dell'agar ed in altre contenenti del brodo che vengono poste in termostato a 36°.

Dopo 36 ore *nelle colture in agar a becco di flauto* si ha sviluppo di numerose colonie rotonde, grosse come capocchie di spillo, che confluiscono nel centro formando una patina omogenea, grigiastra, umida, di consistenza poltacea, vischiosa tanto che emulsionata in poca acqua ne risulta un liquido sciropposo filante.

Anche le colonie isolate presentansi di aspetto eminentemente umido, grigiastre sino a dare l'impressione come di goccioline di acqua sporca depositate sulla superficie dell'agar.

Alla luce artificiale la patina e le singole colonie presentansi notevolmente iridescenti. Tale iridescenza è più marcata e riscontrasi su tutta quanta la superficie della patina se la cultura è più giovane, va facendosi sempre più debole man mano che la cultura invecchia ed allora bisogna cercarla nei margini della patina o nelle colonie isolate. Dessa è eziandio più marcata nelle culture fatte direttamente dal liquido cefalo-rachidiano e nei primi passaggi, e molto meno marcata nei successivi trapianti, ed allora specialmente bisogna ricercarla sin dal secondo o terzo giorno da che è stata fatta la semina ai margini delle patine o nelle coloniette isolate come nelle culture vecchie.

Nelle *piastre d'agar* si ha già dopo 48 ore un discreto sviluppo di colonie di grandezza variabile dalla puntiforme a quella di una capocchia di spillo (le più grandi sono superficiali) e di forma rotondeggiante.

Ad un ingrandimento di 90 d. le colonie piccole presentano forma irregolarmente rotondeggiante, bordi netti, irregolari, frastagliati contenuto finamente granuloso, colorito giallastro più intenso al centro che va facendosi sempre più sfumato verso la periferia. Le colonie maggiori presentano forma e margini come le precedenti, contorni meno netti, più sbiaditi, colorito giallo più marcato, contenuto piuttosto grossolanamente granuloso.

Non in tutte è apprezzabile un nucleo rotondeggiante, a contenuto grossolanamente granuloso.

Nelle piastre di gelatina dopo essere state per 3 giorni alla temperatura di 18° C. si può osservare lo sviluppo di colonie di grandezza variabile dalle puntiformi alle miliari (le più grosse sono le superficiali), di colorito grigio lontanamente tendente al giallastro, a superficie fortemente convessa; a 120 d., si presentano di forma rotonda, bordi non molto netti, contenuto più finamente granuloso alla periferia che al centro. Anche tra queste non sono rare le colonie contenenti un nucleo rotondeggiante, eccentrico, nettamente distinto dalla colonia, a contenuto grossolanamente granuloso e di colorito giallo oscuro quasi marrone.

Le colonie più piccole non differiscono che per il colorito più chiaro e per il contenuto che è finissimamente granuloso quasi omogeneo.

Sulle *infissioni in gelatina* (tenuta anch'essa alla temperatura di 18°-20°) solo dopo cinque giorni può osservarsi uno scarso sviluppo sia in superficie (formazione di un esilissimo dischetto grigio splendente) che lungo il tramite di infissione, in cui si ha formazione di piccole coloniette puntiformi nettamente disgiunte le une dalle altre specialmente nella porzione più bassa del tramite stesso. Nessuna traccia di fluidificazione.

Le seminagioni in *brodo* eseguite direttamente dal liquido cerebro-spinale non presentarono traccia alcuna di sviluppo, solo in una delle due provette si ebbe un leggerissimo intorbidamento appena apprezzabile paragonandola con un'altra provetta sterile, mentre invece quando si seminò il brodo con un microorganismo ricavato da una cultura, allora già dopo 24-30 ore mostrossi apprezzabilissimo un discreto intorbidamento e più tardi un sedimento poltaceo che agitando la provetta si solleva come massa fioccosa; tal fatto ebbe luogo anche quando si seminò in un nuovo brodo il microorganismo ricavato dal primo brodo in cui si aveva avuto appena un accenno di sviluppo.

Nelle *patate* non si ebbe mai sviluppo di sorta.

Sviluppossi discretamente nel *latte* senza coagularlo, ed abbastanza bene sviluppossi eziandio nei terreni speciali per lo studio della produzione di enzimi.

Nell'*acqua peptonizzata* si sviluppò in forma di piccole scagliette che si depositavano al fondo lasciando quasi trasparente il mezzo di cultura.

I microrganismi ricavati dalle culture, come quelli dell'essudato meningeo, assumono fortemente le comuni sostanze coloranti, tanto che (come nota l'Heubner) se si colorano con il liquido di Ziehl a caldo, al microscopio danno l'aspetto di una cultura di stafilococchi, i cui singoli elementi si presentano abbastanza grossi, quasi rigonfi; se invece si colorano con lo Ziehl diluito ed a freddo, allora si vede come i singoli cocchi che compongono i mucchi non sono semplici, ma costituiti, per dir così, da due emisfere separate tra loro da una linea sottile ed incolore che in alcuni cocchi, per quanto debole sia la colorazione, non si riesce a distinguere.

Dei due elementi costituenti il diplococco non è raro vederne qualcuno molto più grosso dell'altro.

Oltre a questa forma, mi fu dato notarne una seconda in cui i singoli elementi costituenti un diplococco anzichè essere degli emisferi sono dei cocchi appena appiattiti sul punto di contatto, ed hanno grandezza quasi doppia dei primi.

Due forme, come si vede, nettissimamente distinte l'una dall'altra tanto da ingenerare in me il sospetto che si trattasse di un inquinamento; ma parecchi tentativi infruttuosi di isolamento mi convinsero trattarsi di due forme diverse sotto cui poteva presentarsi lo stesso microrganismo. Ciò era anche più evidentemente dimostrato dal fatto che qualche volta dei due elementi uno era un cocco appena appiattito, mentre l'altro era un emicocco notevolmente più piccolo del primo, in guisa da parere quasi come un appendice di esso.

Non raramente accanto alle forme diplococciche vien dato di vedere dei cocchi isolati.

Con il metodo di Gram si colora marcatamente in violetto, e non perde tale colorazione anche dopo aver fatto agire a lungo la soluzione jodo-jodurata.

Nei preparati a fresco notansi le identiche varietà di forme che nei preparati colorati.

Gli aggruppamenti più frequenti sono rappresentati dalle tetradi e dai mucchi. Rare le catenette composte al massimo da 3-4 elementi disposti in catena doppia con la linea di divisione tra i due elementi del diplococco in senso longitudinale alla catena.

Degno di nota è poi il fatto che all'esame microscopico della cultura in brodo eseguita direttamente dal liquido cerebro-spinale, e che aveva presentato appena un accenno di sviluppo, non si riscontrarono che o diplococchi isolati, o forme tetradiche, non mucchi, non catene.

Mobilità assente.

La *vitalità* del diplococco mostrossi abbastanza variabile nelle varie generazioni dello stesso, così mentre quello ricavato direttamente dal liquido cerebro-spinale, moriva già dopo 8-10 giorni, quello invece che aveva subìto vari passaggi specialmente in agar visse oltre i 25 giorni. Evidentemente il microrganismo si *rinvigoriva in vita saprofitica.*

Fatto questo che oltre che dalla vitalità più lunga rilevavasi eziandio da ciò che con gli ulteriori passaggi le patine nei mezzi solidi facevansi più spesse e rigogliose, i mezzi liquidi venivano più fortemente intorbidati ed il sedimento facevasi in essi più abbondante.

Il suo sviluppo non indusse notevoli *modificazioni chimiche nei mezzi di cultura.*

Nel latte diede luogo a formazione di acido che determinò la coagulazione del mezzo.

Mancò la produzione d'indolo.

Il brodo di Abba non venne arrossato, nè si ebbe traccia alcuna di produzione di fermenti diastasici, emulsivi ed inversivi.

Virulenza. — Tale diplococco mostrossi completamente inattivo in due conigli ed in due cavie cui fu inoculato cmc. 1,5 di cultura in brodo di 28 ore dentro la cavità pleurica, e cmc. 4 dentro il cavo peritoneale.

Ugualmente inattiva restò l'inoculazione diretta del liquido cefalo-rachidiano estratto con la puntura lombare dentro la pleura di due cavie.

Caso II. — Gardenghi Giovanni, di mesi tre, fu ricoverato in clinica il 31 aprile 1899.

Era nato atrofico ed asfittico, fu allattato dalla madre e con risultati discreti. Le funzioni digestive si son mantenute sempre buone.

Da quattro giorni si è ammalato con febbre, assopimento, affanno e gemito.

Al suo ingresso in clinica si potè constatare febbre piuttosto elevata (39°. 5), respiro dispnoico, gemito espiratorio, assopimento, pupilla ristretta, condizioni intestinali soddisfacenti, non vomito, non convulsioni. Si sospettò una pulmonite, ma l'esame più scrupoloso del torace non fece avvertire nulla di anormale.

La grande fontanella era piuttosto ampia, tesa e pulsante.

Nei primi giorni di sua degenza in clinica aveva 3-4 scariche nelle 24 ore, le feci erano verdastre con grumi di latte indigesto e piccoli ammassi di muco, qualche volta vomitava.

Sottoposto ad una cura rigorosa diretta a correggere i disturbi gastro-intestinali, dopo 10 giorni questi cessarono del tutto, ciononostante la febbre persisteva sempre, discendendo raramente la temperatura a 37° oscillava tra 38°-39°. 5 con tipo continuo fortemente remittente.

Di tanto in tanto tornava il vomito, specialmente la notte il bambino era agitatissimo, con movimenti continui di lateralità del capo e tendenza a tenerlo fisso allo indietro, predominava la stipsi e la fontanella si manteneva abbastanza tesa. L'esame del sangue riuscì negativo sia per i plasmodii della malaria che per l'agglutinazione del bacillo di Eberth, nonostante fosse apprezzabilissimo un leggero tumore di milza.

Malgrado i fenomeni meningitici fossero poco marcati, il giorno 4 maggio, a scopo dia-

gnostico, fu praticata una prima puntura lombare che dette esito sotto forte pressione a 15 cmc. di liquido torbido lattiginoso tendente al giallastro chiaro.

Da quel giorno le condizioni del bambino oscillarono tra migliorie e peggioramenti tanto che qualche volta parve in fin di vita.

La guarigione ebbe luogo gradatamente come nel primo caso; come in quello gli intervalli fra i vari accessi si fecero sempre più lunghi e gli accessi stessi gradatamente si fecero più miti fino a scomparire del tutto dopo circa 35 giorni di malattia.

Le punture lombari eseguite furono sette.

La quantità del liquido estratto variò dai 5 ai 15 cmc. Questo discretamente torbido e corpuscolato nelle prime punture si fece sempre più chiaro nelle successive sino ad essere di aspetto del tutto normale nelle due ultime. Anche il colorito presentò delle variazioni: tendente al giallastro in principio, alla quinta puntura si fece simile a cioccolatte e finì con lo scolorarsi completamente.

L'esame microscopico rilevò la presenza di numerosi leucociti polinucleati e di un diplococco che presentava tutti i caratteri di quello descritto nel caso precedente solo ne differiva in quanto che erano meno frequenti le forme intracellulari.

Con lo stesso metodo seguito nel primo caso lo si coltivò in varii terreni di cultura nei quali presentò i caratteri seguenti:

Agar (1). — Sviluppo discreto già dopo 24 ore (temp. 35°), il massimo sviluppo si ha però dalle 24 alle 48 ore. Ha luogo allora la formazione di una patina bianca grigiastra lungo breve tratto della superficie dell'agar mentre nel resto della superficie si può osservare lo sviluppo di piccole coloniette rotonde tanto più confluenti quanto più si avvicinano alla patina, di grandezza variabile dalle puntiformi a quella delle piccole capocchie di spillo in genere molto più piccole di quelle descritte nel caso precedente, cui del resto sono identiche e per l'aspetto e per la consistenza; anche la patina centrale sebbene un po' più spessa presenta caratteri identici a quella.

Anch'essa è marcatamente iridescente alla luce artificiale.

Osservate ad un ingrandimento di 90 d. le piccole colonie isolate non si distinguono da quelle del caso precedente che per l'assenza costante di nucleo, per i bordi più sfumati e per il contenuto più grossolanamente granuloso.

Gelatina. — Lo sviluppo è discreto già dopo 48 ore (temp. 18°), esso è più marcato in superficie, dove si può notare la formazione di un disco discretamente ampio a margini sinuosi, di colorito grigio, poco spesso, che lungo l'infissione in cui però si possono notare piccole coloniette come granuli finissimi disposti lungo il tramite decorso dall'ago.

Nelle culture a piatto già dopo 30 ore è apprezzabile lo sviluppo di coloniette piccolissime visibili solo ad ingrandimento di almeno 90 d.; son rotonde a contorni nettissimi, finissimamente granulose.

Dopo due giorni sia nello spessore che in superficie si può notare lo sviluppo di colonie macroscopicamente identiche a quelle descritte nel primo caso, che osservate a debole ingrandimento si presentano rotondeggianti a bordi regolari non perfettamente netti con nucleo rossigno, rotondeggiante a margini netti contenuto finamente granuloso mentre è a grossi granuli nel resto della colonia.

In *brodo* vi cresce molto più rigogliosamente che quello del primo caso, dopo 24 ore si ha formazione di discreto sedimento con un modico intorbidamento del brodo. Nessuna pellicola in superficie neanco al quarto o quinto giorno in cui si ha nel brodo il massimo sviluppo.

---

(1) Avuto riguardo al diverso sviluppo che assume il microorganismo in esame a seconda del tempo che è vissuto in vita saprofitica giova far notare come le descrizioni che qui se ne danno si riferiscono per l'agar a colture eseguite direttamente dal liquido cefalorachidiano e per gli altri mezzi nutritivi a trapianti diretti da quelle. Lo stesso valga per gli altri casi.

Nelle *patate* non presenta traccia di sviluppo.

Nel *liquido cefalo-rachidiano* estratto da un idrocefalo cronico e contenente una discreta quantità di albumina (0. 85 %) non notossi che la formazione di scarsissimo deposito sul fondo della provetta apprezzabile solo dopo essere stato 5 giorni a 36°.

Nel *latte* sviluppossi molto stentatamente e non lo coagulò affatto.

Esame microscopico. — Forme eguali a quelle constatate nel primo caso, le forme diplococciche isolate son provviste di intenso movimento browniano. Più che in quello precedente abbondano gli aggruppamenti a mucchi sino ad impartire al preparato l'aspetto di uno stafilococco. Anche nei mucchi è evidente però la disposizione diplococcica. Numerose anche le catenelle.

Colorabilità uguale al precedente.

Questo meningococco conservò la sua *vitalità* nelle culture sin dopo un mese. Dopo 40 giorni i trapianti riescono male.

Come il precedente presentò eziandio spiccata *tendenza alla vita saprofitica*, però mentre in quello le colture ricavate direttamente dal liquido cerebro-spinale davano luogo a sviluppo esile che si faceva sempre più lussureggiante negli ulteriori trapianti, questo invece dimostrossi discretamente rigoglioso anche nelle sue prime generazioni in vita libera come lo dimostrarono oltre che le patine più spesse formatesi in agar in cui era stata versata qualche goccia di essudato meningeo estratto con la puntura lombare, eziandio lo sviluppo meno lento nella gelatina e nel brodo. Ciò nonostante però anche questo con gli ulteriori passaggi presentò un rigoglio molto più marcato.

Il suo sviluppo non diede luogo a *produzione di enzimi.*

Riuscì negativa infatti la ricerca degli enzimi proteolitico, inversivo, emulsivo, coagulante, e della produzione d'indolo.

Solo dell'enzima diastasico si ebbe un'abbondante produzione.

Virulenza. — Sotto la dura madre di due conigli previa trapanazione iniettasi cmc. 1. 5 del liquido estratto con la puntura lombare ed in cui l'esame microscopico aveva fatto constatare la presenza di numerosi meningococchi, altrettanto se ne inietta nella cavità pleurica di due cavie, che non ne risentirono alcun effetto.

I conigli morirono solo dopo 4 giorni dalla inoculazione. Di essi uno fu rinvenuto morto giacente sul fianco e con la testa rigidamente stirata in dietro fino a presentar l'occipite fortemente poggiato sul dorso, similmente il secondo che fu trovato agonizzante presentava una notevole contrazione spastica dei muscoli della nuca.

L'autopsia rivelò un leggerissimo aumento del liquido cefalo-rachidiano congiunto a debole iperemia delle meningi nel primo, nel secondo nessuna traccia di lesioni anatomiche apprezzabili.

L'esame microscopico dimostrò solo la presenza di numerosi meningococchi extracellulari nel liquido cefalo-rachidiano, assenza di cellule di pus.

Assenza di microrganismi in altri organi e nel sangue.

Ripigliando il meningococco da questi conigli e riiniettandolo sotto la dura madre di due conigli questi non ne risentirono influenza di sorta (1).

Sacrificato dopo 4 giorni un coniglio si ebbe reperto del tutto negativo riguardo ad alterazioni meningee.

---

(1) Nonostante che si avesse avuto cura di iniettare il maggior numero possibile di microrganismi e non più tardi di 30 ore dopo essere stati ricavati dall'animale.

A tal fine dal liquido cerebro-spinale del coniglio veniva fatta qualche cultura in brodo e parecchie in agar. Dopo 30 ore si aveva un discreto sviluppo sia nell'agar che nel brodo. Allora in una delle culture in brodo emulsionavansi, per così dire, parecchie delle patine che eransi sviluppate sull'agar. Del liquido vischioso, sciropposo che ne risultava se ne inoculavano cmc. 1. 5 sotto la dura madre dei suddetti conigli. Identico metodo fu seguìto nel caso seguente.

Si ripigliò anche da questo il meningococco e con lo stesso metodo fu inoculato in altri due conigli che ugualmente non ne risentirono effetto veruno.

Caso III. — Il bambino M., di 14 mesi, di costituzione rachitica ammalossi verso il 25 aprile con febbre alta e convulsioni. La febbre durò qualche giorno continua poi si fece intermittente, le convulsioni non si ripeterono più per un mese durante il quale però il bambino stava in continua agitazione, vomitava spesso, era stitico ed i genitori si erano accorti di un ingrossamento progressivo della testa.

Il 27 maggio giorno in cui fu visto dal prof. Concetti erano tornate nuovamente le convulsioni che si ripeterono parecchie volte nel corso della giornata. Aveva febbre, la testa appariva evidentemente più grossa che normalmente anche tenendo conto delle condizioni rachitiche del bambino, la fontanella anteriore era ampia, tesa e pulsante, vi era evidente esoftalmo, il bambino era agitato da tremori convulsivi, vi era rigidità della nuca e dell'asse spinale, le dita delle mani erano contratte in flessione, i riflessi patellari erano esagerati, prendeva con difficoltà il latte materno. Praticata dal prof. Concetti la puntura lombare, furono estratti circa 25 cc. di liquido leggermente opalescente che formò un distinto reticolo dopo poche ore.

Dopo la puntura il bambino divenne tranquillo e per qualche giorno parve tornato in condizioni normali.

Se non che dopo 4 giorni tornò la febbre accompagnata da affanno, tosse, irrequietezza e forti accessi convulsivi prima tonici, poi tonico-clonici, con cianosi, perdita della coscienza, abolizione dei riflessi, dilatazione pupillare, ecc. All'esame fisico si constatò una bronchite diffusissima, la fontanella non molto tesa. Alla puntura lombare vennero fuori solo pochi cmc. di liquido sanguinolento a debole pressione.

Il bambino andò sempre più peggiorando, la febbre si rialzò, sviluppossi una broncopulmonite, non si ripeterono le convulsioni ma il sensorio si fece sempre più ottuso e il piccolo infermo moriva tre giorni più tardi con i sintomi di insufficienza cardio-pulmonare.

L'esame microscopico diede un reperto analogo a quello constatato nel primo caso; erano meno numerose però le forme endocellulari.

Ricerche batteriologiche. — In genere sì morfologicamente che biologicamente il microorganismo isolato da questo caso comportossi in modo quasi identico a quello del primo caso. Solo nella gelatina e nel brodo e verso gli animali comportossi un po' differentemente.

Nelle *piastre in gelatina* lo sviluppo fu molto più lento; bisognò aspettare 5–6 giorni perchè ad un ingrandimento di 120 d. si potessero vedere delle coloniette simili alle colonie giovanissime descritte nel primo caso, ne differivano solo per la tendenza marcata che avevano a formar delle colonie composte di cui talune di forma molto irregolare, altre invece avevano un aspetto nettamente moriforme. Solo dopo 8–10 giorni dette colonie raggiungevano quello sviluppo che nel primo caso era raggiunto già dopo 3–5 giorni.

Lentissimamente sviluppasi eziandio nelle *infissioni* in gelatina (sviluppo sia in superficie che lungo l'infissione) e nel *brodo;* in quest'ultimo anzi perfino al terzo o quarto passaggio non si arriva ad avere che un intorbidamento appena apprezzabile.

Dei vari enzimi non si ebbe che la produzione dell'enzima diastasico.

Virulenza. — Fu inoculato entro la cavità pleurica di 4 cavie 1 cmc. di una cultura in brodo di 36 ore in cui erano state *emulsionate* quattro patine di culture in agar anch'esse di 36 ore.

Nessuna cavia ne risentì effetto di sorta. Uguale quantità dello stesso liquido viene inoculata sotto la dura madre di due conigli; eccetto qualche leggera scossa convulsiva, nessun disturbo seguì immediatamente all'atto operativo.

Di questi conigli uno muore dopo due giorni presentando forte midriasi, deviazione a sinistra dell'angolo boccale e contrazione abbastanza pronunziata dei muscoli della nuca.

All'autopsia notossi leggera emorragia meningea in corrispondenza della zona rolandica

di sinistra, massa encefalica normale, leggera iperemia della pia madre della convessità e della base più marcata nelle vicinanze del bulbo. Liquido cefalo-rachideo normale per aspetto e quantità.

L'esame microscopico dello stesso rivelò la presenza di numerosi meningococchi (più frequenti le forme tetradiche, le catenette corte ed i cocchi isolati), rari corpuscoli rossi, qualche leucocita, nessuno che contenesse diplococchi.

Nelle culture eseguite con detto liquido sviluppossi il meningococco avente tutti i caratteri di quello isolato direttamente dal liquido cerebro-spinale del piccolo infermo (patine esili, sviluppo stentato, ecc.).

Dell'altro coniglio morto sette giorni dopo dall'inoculazione non potè farsi l'autopsia.

Cercai di mantener virulento questo diplococco e se fosse possibile di esaltarne la virulenza con gli stessi metodi usati per quello precedente, ma inutilmente, dei 6 conigli che mi servirono a ciò, solo uno ne morì e con gravissimi fatti cerebrali, l'autopsia però e l'esame batteriologico dimostrarono doversene la morte a fatti suppurativi svoltisi nel sito dell'inoculazione per l'intervento dello *stafilococco aureo*.

Un fatto notevole ebbi però a notare in quest'ultimo coniglio e si fu che non ostante un intenso processo suppurativo svoltosi tra la pelle e la dura madre e tra questa e la pia, i fatti flogistici restarono perfettamente circoscritti, ed accanto a detto focolaio era appena visibile una leggera zona iperemica nella pia, ed intorno ad essa non potevasi scorgere alterazione di sorta sia nella dura che nella pia meninge. Lo che dimostrerebbe la pochissima predisposizione, direi quasi l'immunità che le meningi del coniglio presentano allo svolgersi dei processi suppurativi in esse.

Un altro esperimento eseguito sui conigli non è privo di importanza per la biologia del diplococco intracellulare.

La spessa patina di una rigogliosa cultura in agar viene iniettata (emulsionata in acqua clorurata al 0.75 %) sotto la dura madre di un coniglio, il quale non ne risente effetto alcuno; sacrificato dopo 8 giorni, e fatte dal suo liquido cerebro–spinale delle semine in agar queste presentarono uno sviluppo esile e stentato, identico a quello constatato nelle culture eseguite direttamente dal liquido cerebro–spinale del piccolo infermo, mentre che le semine fatte con il liquido iniettato presentarono uno sviluppo rigogliosissimo. Uguale risultato si ebbe dalle culture in gelatina ed in brodo, nella prima specialmente a stento si riesce a vedere un accenno di sviluppo.

CASO IV. — Vincenzo B., di anni 7, entra il 25 febbraio all'ospedale di Santo Spirito.

Ammalossi improvvisamente circa 10 giorni prima con febbre elevata, cefalea intensa, accentuata rigidità della nuca e stipsi ribelle a parecchie purghe.

Gli stessi fatti furono notati all'ospedale, più dermografismo, sintóma di KÖRNIG evidente, esagerazione dei riflessi, leggere scosse convulsive ad intervalli più o meno lunghi, e grida meningitiche; la coscienza è discretamente conservata; all'esame oftalmoscopico constatossi l'esistenza di una nevrite ottica bilaterale.

Nulla a carico dell'apparecchio respiratorio.

Polso abbastanza frequente ma discretamente valido.

La temperatura conservò un andamento fortemente remittente quasi intermittente, mantenendosi poco al disopra del normale la mattina per risalire a 39°-39°,8 la sera.

La risoluzione ebbe luogo per lisi un po' più accelerata che nei casi precedenti; già al 25° giorno di malattia il bambino poteva dirsi convalescente.

Il 31 marzo però si ebbe un nuovo riacutizzamento dei fatti meningitici ed il bambino presentò gli stessi sintomi che aveva presentato all'inizio della malattia. Durò in questo stato per soli due giorni, dopo i quali sparirono completamente tutti i fatti morbosi, per riapparire molto più gravi circa 15 giorni dopo; questa seconda volta non scomparvero che dopo 6 giorni.

Entrambe le recrudescenze meningitiche furono precedute da errori dietetici.

La diversità dei risultati ottenuti dai liquidi estratti con le varie punture mi obbliga a riportare separatamente quanto potei constatare all'esame batteriologico degli stessi.

Le punture lombari eseguite furono sei, di esse tre nell'acme della malattia, una quando già si era iniziata la convalescenza, una quinta quasi in completa convalescenza e la sesta durante il riacutizzamento dei fatti meningitici.

In ciascuna puntura furono estratti dai 10 ai 25 cmc. di liquido poco torbido, e di colorito bianco grigiastro, esso abbandonato a sè stesso dava luogo alla formazione di un evidente reticolo che impigliava gli elementi corpuscolari contenuti nel liquido, che restava del tutto limpido, in un secondo tempo reticolo e corpuscoli precipitavano a fondo della provetta formandovi un sedimento grigiastro.

Nelle ultime due punture invece non si ebbe formazione di reticolo: lasciato a sè stesso, o meglio se centrifugato, il liquido si divideva in una parte soprastante sierosa, ricca d'albumina (2. 50 $^{0}/_{00}$) ed una parte sottostante scarsissima, purulenta, giallastra.

L'esame microscopico di tutti i suddetti sedimenti dimostrò la presenza di numerosi leucociti quasi tutti polinucleati e di un diplococco avente tutti i caratteri di quello di Weichselbaum. Questo mancò assolutamente nel liquido estratto con la 4ª e 5ª puntura lombare durante la convalescenza del piccolo infermo, mentre riapparve abbondantissimo in quello estratto alla 6ª puntura lombare.

Esso era disposto od a diplococchi isolati od in tetradi, facevano assolutamente difetto i mucchi o le catenette.

La sua posizione fu variabile nei diversi liquidi; predominavano le forme extracellulari nel primo e nel secondo, non si videro che forme endocellulari alla terza puntura lombare, ed in ogni leucocita potevansi vedere fino a tre diplococchi, nella sesta puntura era dato di vedere forme endocellulari ed extracellulari, predominavano però le seconde, e si potevano vedere dei leucociti contenenti fino a 10-12 diplococchi. Nessuna forma endonucleare.

Non raramente erano visibili alcune forme capsulate.

Ricerche batteriologiche (1). — *Prima puntura.* Gli *agar* in cui si fecero cadere alcune gocce di essudato meningeo dopo 30 ore diedero uguale sviluppo di quelli del primo caso.

Quando dopo 5 giorni si volle trapiantare il meningococco in nuovo agar dell'ospedale esso restò sterile.

Dopo 10 giorni si tenta di coltivarlo trapiantandolo dalle prime culture in agar proveniente dall'Istituto d'igiene, e in capo a due giorni il terreno di cultura presentò sulla sua superficie uno sviluppo identico a quello dello streptococco.

Nuovo trapianto dopo 4 giorni dalla semina, sviluppo identico al precedente, salvo che in alcuni punti dello strisciamento è apprezzabilissimo lo sviluppo di un accenno di patina grigiastra, eminentemente umida, vischiosa.

Lo si trapianta per una terza volta in altro agar, si ottiene uno sviluppo identico al precedente solo che esso è abbastanza evidente dopo 24 ore anzichè dopo 48 ore.

Gli ulteriori trapianti eseguiti ugualmente a brevi intervalli, ed intesi a rinforzare la vitalità del microrganismo non riuscirono quasi allo scopo; si ebbe costantemente uno sviluppo identico a quello constatato nel terzo trapianto.

La *gelatina* restò sterile.

Delle due provette di *brodo* in cui fu seminato solo una presentò un leggerissimo intorbidamento e la formazione di un sedimento scarsissimo.

Seconda puntura lombare. — Le culture furono inquinate da un tozzo bacillo (probabilmente il b. coli).

(1) Nello studio dei tre primi esemplari mi servivo di terreni provenienti dall'Istituto di igiene della R. Università, mentre che le prime culture di questo meningococco furono eseguite su terreni provenienti dal laboratorio dell'ospedale di Santo Spirito. I terreni vengono preparati in questo secondo con metodi differenti da quelli in uso nell'Istituto d'igiene.

Terza puntura lombare. — Il liquido estratto diede luogo nell'agar ad uno sviluppo identico a quello dello streptococco.

I trapianti eseguiti dopo 8 giorni restarono sterili, così pure le semine in brodo e gelatina.

Le semine eseguite con i liquidi estratti dalla *quarta e quinta puntura* non diedero luogo a sviluppo di sorta; anche l'esame microscopico come sopra fu notato non dimostrò presenza di alcun microrganismo.

Sesta puntura. — Culture dirette in *agar* solo dopo 4 giorni presentano sviluppo identico a quello dello streptococco.

1° Passaggio dopo 5 giorni in nuovo agar. Sviluppo identico alle precedenti, ma più rapido (36 ore) e tra le colonie simili a goccioline di rugiada se ne veggono altre grosse come capocchie di spillo bianco-grigiastre.

2° Passaggio. Si seminano 4 provette di agar di cui due con le coloniette minuscole e due con le colonie grosse: in queste ultime il microrganismo assume nuovamente uno sviluppo identico allo streptococco (a goccioline di rugiada), mentre che nelle due prime notasi lo sviluppo di numerose colonie come le grosse del secondo passaggio, che confluiscono formando una patina abbastanza evidente specialmente al limite inferiore dello strisciamento.

3° passaggio. Viene eseguito da queste ultime più rigogliose.

Dopo 36 ore sviluppo di una patina tenue, grigiastra, ai margini della quale osservasi qualche colonia isolata.

Gli ulteriori trapianti in agar non valsero a dare una patina più rigogliosa.

Le culture in *brodo* furono eseguite sia dalla prima cultura in agar, sia dalle culture ottenute con il quarto trapianto, entrambe presentarono uno sviluppo discreto, evidentemente più rigoglioso nelle ultime che nelle prime. In entrambe fu constatato un intorbidamento diffuso ed un sedimento poltaceo, mai formazione di patina alla superficie. Intorbidamento e sedimento aumentavano fino al 12°-15° giorno dallo innesto per poi restare stazionari, mentre dall'altro canto quando dopo 8-10 giorni si volle fare un trapianto dal brodo nell'agar, non si ebbe sviluppo di sorta.

Le semine in *gelatina* e *patate* restarono sterili.

L'*esame microscopico* non rivelò nessuna diversità dai precedenti, per ciò che riguarda la colorabilità e la forma dei singoli diplococchi, solo quanto all'aggruppamento potè constatarsi l'assoluta mancanza delle catene e dei mucchi, ed il predominio delle tetradi sui diplococchi isolati, i quali ultimi erano animati da vivo movimento browniano. Qualche mucchio e qualche catenetta la si potè constatare solo nelle ultime culture in agar.

Virulenza. — Il liquido cerebro-spinale della prima e terza puntura lombare inoculato nelle sierose di alcuni conigli, cavie e topi bianchi, non si mostrò affatto virulento.

Oltre i quattro casi suddetti altri due casi di meningite cerebro-spinale genuina ho potuto esaminare dal punto di vista dell'etiologia.

Come nei precedenti anche in questi fu riscontrata la presenza esclusiva del diplococco del Weichselbaum, sul quale però non potei fare per cause indipendenti dalla mia volontà delle ricerche sistematiche come nei casi precedenti.

Questi i risultati delle mie osservazioni che ho esposto con quella brevità che mi era consentita dall'importanza di alcuni fatti in cui credo si possa trovare la ragione di alcune tra le numerose differenze incontrate dai varii osservatori nello studio del diplococco intracellulare della meningite.

Le quistioni più specialmente dibattute sulle stesse si possono ridurre a tre:

1. È desso l'agente specifico della meningite cerebro-spinale epidemica?

2. È un tipo a sè o piuttosto una varietà del pneumococco di Fränkel?

3. Deve esso considerarsi come un microrganismo unico, o piuttosto come un gruppo di *diplococchi molto varii ma tra di loro molto affini?*

Quanto alla prima quistione credo di aver detto abbastanza in principio di questo mio lavoro: i miei casi, come anche allora ho fatto notare, non sono molti, ma rappresentano tutti i casi di meningite cerebro-spinale primaria genuina che si son potuti constatare durante 14 mesi e nell'ambulatorio infantile della benemerita Società « Soccorso e Lavoro » dove vengono curati annualmente circa 7000 bambini, e nella nostra clinica pediatrica, e nella clientela abbastanza estesa del mio illustre maestro il prof. Concetti; orbene i risultati costanti da me ottenuti, credo che portino un non dispregevole contributo alle numerose osservazioni precedenti, tendenti a dimostrare come la meningite cerebro-spinale epidemica genuinasia prodotta dal diplococco intracellulare del Weichselbaum (1).

Il microrganismo che più si è voluto avvicinare al diplococco intracellulare della meningite è lo pneumococco del Fränkel. Sono note in proposito le opinioni del Baumgarten e quella del Netter, i quali vorrebbero vedere nel primo nient'altro che una varietà del secondo; recentemente però il Netter pare abbia abbandonato la sua prima opinione ed è convenuto nel ritenere i due microorganismi due tipi affatto differenti.

Non starò qui a discutere i caratteri differenziali che distinguono questi due microrganismi, mi basterà di accennarli:

1. *La gravezza dell'infezione.* Mentre mena quasi sicuramente a morte la meningite prodotta dal diplococco di Fränkel, lascia invece molta speranza di guarigione quella prodotta dal diplococco intracellulare.

2. *La virulenza negli animali:* molto superiore nel primo che nel secondo.

3. *Posizione nei tessuti:* spessissimo intracellulare il meningococco, sempre extracellulare lo pneumococco.

4. *La forma* presentata dal primo è quella di due cocchi appiattiti sul loro punto di contatto, talora sino a rassomigliare a due chicchi di caffè, e financo incavati come due fagiuoli che si tocchino per il loro margine concavo, molto differente come si vede da quella del pneumococco.

5. *Aggruppamento* quasi costantemente a catene semplici talora abbastanza lunghe nello pneumococco, mentre il meningococco presenta gli aggruppamenti più varii, a mucchi ed a tetradi per lo più, e quando dà luogo a formazione di catenette queste son sempre molto corte e doppie, la linea di divisione cioè tra i due elementi del diplococco è disposta nel senso della lunghezza della catena.

6. Le culture in *agar* del meningococco raramente assumono la parvenza che presentano quelle dello pneumococco, e per lo più presentano lo sviluppo di una patina piuttosto spessa o di colonie isolate abbastanza grosse.

7. Nel *brodo* si sviluppa malissimo lo pneumococco e non lo intorbida affatto, mentre il secondo vi cresce piuttosto bene ed anche quando vi si sviluppa male lo intorbida discretamente.

(1) Il presente lavoro era già sotto i torchi quando il prof. Concetti mi comunicava altri due casi di meningite cerebro-spinale epidemica occorsigli in clientela privata, in cui l'esame microscopico del liquido (leggermente torbido) estratto con la puntura lombare aveva rivelato la presenza del solo meningococco intracellulare di Weichselbaum.

8. Nelle culture in *gelatina* del meningococco manca lo sviluppo a chiodo abbastanza caratteristico del diplococco di Fränkel.

9. Questo muore presto coltivato nei comuni mezzi di cultura, il meningococco invece vi cresce abbastanza bene e molto a lungo.

*
* *

Molto più complessa ed alquanto più difficile a risolversi è la terza delle quistioni su enunciate sulla molteplicità o sull'unicità di tipo del meningococco; effettivamente dando uno sguardo al quadro riportato in fine del lavoro di PFAUNDLER si vede che tutt'altro che concordi sono i risultati delle osservazioni su tal riguardo Non li esaminerò partitamente potendosi essi benissimo sintetizzare nei due tipi stabiliti dal PFAUNDLER stesso e che egli chiama tipo Weichselbaum e tipo Heubner (1).

I caratteri presentati dai meningococchi del primo tipo sarebbero:

1. I *singoli* individui han la forma di fagiuoli doppii, la loro grandezza è variabile.
2. Sono aggruppati in tetradi, raramente in corte catenelle.
3. Si scolorano con il metodo di Gram.
4. Sull'agar (dopo 48 ore a 37°) dan luogo alla formazione di colonie simili a goccioline di rugiada, la superficie del mezzo di cultura sembra coperta di sudore.
5. Cresce relativamente bene sul siero.
6. Non si sviluppa in gelatina, brodo, patate e latte.

Il tipo Heubner presenterebbe invece i caratteri seguenti:

1. Forma a faggiolo doppio.
2. Formazione di catene e mucchi.
3. Colorabilità con il Gram.
4. Accrescimento abbastanza rigoglioso in agar.
6. Sviluppo in gelatina, brodo e patate.

Dopo lo studio minuzioso che ho potuto fare di detto microorganismo ho dovuto convincermi che se col distinguere nel meningococco i due tipi suddetti si son volute, per dir così, catalogare le differenze che si possono incontrare nella sua morfologia e biologia, ferma restando l'unicità batterica del meningococco stesso, allora si possono sino ad un certo punto accettare, non così se con tale distinzione si volesse ammettere l'esistenza di due tipi veri e proprii di tale microrganismo.

La nota dominante infatti nella biologia del meningococco credo sia la sua grande tendenza alla vita saprofitica: mentre la vita parassitaria esercita sulla vitalità dello stesso un'azione quasi deleteria, il saprofitismo lo fortifica, da ciò ne segue che le sue note morfo- e biologiche presentano notevoli differenze se-

(1) Più giustamente forse si potrebbe attribuire al JÄGER il secondo dei tipi suddetti, non fosse altro per ordine di priorità.

condo che si riferiscono ad un microrganismo che poco è vissuto in vita saprofitica, o ad un altro che da lungo tempo è stato coltivato fuori dell'organismo vivente.

Il primo si presenta (come già precedentemente ho fatto notare nella esposizione dei casi da me studiati) come un microorganismo a sviluppo lento e stentato e di vita eminentemente labile (V Caso I e III) mentre il secondo presenterà sviluppo rigoglioso, rapido, abbondante ed una vitalità molto più energica e resistente, caratteri che perde abbastanza facilmente, qualora lo si obbliga a rivivere nell'organismo vivente, come se ne ebbe una prova evidente nell'esemplare riisolato dal coniglio nel caso III.

Tale rinvigorimento del microorganismo si rileva, come sopra fu notato, oltre che dalle patine più spesse e rigogliose e dalla vitalità più lunga che mantiene nell'agar, eziandio dalla coltivabilità più facile negli altri mezzi di coltura, specialmente il brodo e la gelatina, in cui cresce molto stentatamente o non cresce affatto appena lo si isola dallo essudato meningeo, come potè constatarsi nel primo caso e nel terzo.

Nel secondo caso invece il meningococco come presentò uno sviluppo abbastanza rigoglioso anche nelle prime culture in agar, così sviluppossi eziandio abbastanza bene anche in gelatina e nel brodo; nel quarto caso invece tale coltivabilità del microrganismo come si mostrò debole nell'agar fu debolissima per il brodo ed affatto nulla per la gelatina; questi due casi credo possano rappresentare gli estremi massimo e minimo dello indebolimento indotto nel microrganismo dalla vita parassitaria.

Nell'ultimo caso poi credo possa anche entrare in giuoco un altro fattore: la diversa composizione del mezzo di cultura. Ammettendo eziandio l'azione di questo fattore, io credo si possa solo spiegare come mai ciascuno degli osservatori ha trovato caratteri identici nei non pochi esemplari da lui studiati, viceversa le differenze si trovano solo paragonando i risultati ottenuti dall'uno con quelli ottenuti da un altro.

Già il Mayer aveva notato delle notevoli differenze nello sviluppo del meningococco secondo che questo avveniva in terreni nutritivi di fresco preparati od in terreni vecchi.

Non è privo d'interesse in proposito il fatto già constatato nel quarto caso, in cui mentre mi si dimostrarono sterili i trapianti in agar proveniente dal laboratorio dell'Ospedale (quantuque eseguiti da culture di appena 5 giorni), viceversa ottenni un discreto sviluppo quando *dopo altri* 5 *giorni* volli tentare dalle *stesse culture* di eseguire delle semine in agar proveniente dall'Istituto d'igiene.

Il fatto osservato in questo stesso caso in cui mentre il meningococco ricavato con la prima puntura lombare presentò nell'agar uno sviluppo identico a quello che il Pfaundler attribuisce al tipo Heubner, mentre invece quello estratto con le punture lombari successive presentò nell'agar i caratteri del tipo Weichselbaum è una prova evidente dell'unicità batterica del meningococco, ed in quel caso probabilmente l'azione più prolungata della vita parassitaria ne aveva indebolito sempre più la vitalità.

Non più costante dei precedenti è il secondo dei caratteri enumerati dal

PFAUNDLER, relativo agli aggruppamenti dei diplococchi, avendo potuto constatare come nello stesso microrganismo (V. caso primo), mentre non si riscontrano che o diplococchi isolati o forme tetradiche nelle culture meno rigogliose, viceversa si possono più tardi nelle culture più floride osservare in predominio le catene ed i mucchi: avverrebbe insomma qualche caso di simile a ciò che avviene per i vibrioni che presentano le forme a spirilli se si trovano in culture lussureggianti, mentre non si mostrano che a bacilli più o meno ricurvi ed isolati se coltivati in un mezzo in cui vi crescano stentatamente, e la ragione è nota.

Con ciò io non pretendo di essere riuscito a precisare tutte le cause che possono influire sulla genesi delle numerose differenze constatate dagli autori nello studio del diplococco del Weichselbaum: all'infuori delle due suddette, altre molteplici ne devono esistere che sfuggono alla nostra osservazione. Basta osservare quanto ho riportato minuziosamente nella descrizione del quarto caso per convincersene.

Basta vedere quanto facilmente cambi in quel caso l'aspetto di una cultura, quanto facilmente da una cultura formata da grosse colonie (il triplo quasi di una grossa capocchia di spillo) si passi nel successivo trapianto ad aver la parvenza di finissime goccioline di rugiada sparse sulla superficie dell'agar, e poi da queste alle colonie più grosse, ed infine alla formazione di una bella patina discretamente spessa, per convincersi come se nelle differenze constatate hanno grandissima parte l'azione deleteria più o meno a lungo o più o meno energicamente esercitata dalla vita parassitaria sulla vitalità del microrganismo, o l'azione più o meno ricostituente (mi si passi il termine) della vita saprofitica, o la varia composizione del mezzo di cultura, invano si cercherebbe con questi soli fattori di spiegare le variazioni suddette. Dall'altro canto poi se è possibile di osservare tale proteicità morfologica in uno stesso esemplare di meningococco non deve meravigliare che delle differenze si siano riscontrate tra i vari esemplari studiati dai diversi autori, senza che per ciò si sia costretti ad ammettere l'esistenza di vari tipi di meningococchi.

Similmente nulla ci impedisce di ammettere che la diversa reazione constatata al metodo di Gram e la diversa coltivabilità nelle patate possano dipendere da questo gruppo di circostanze che ancora ci sfuggono e che pure tanta parte hanno nella genesi del polimorfismo batterico, che del resto non è più speciale al diplococco di Weichselbaum di quel che non lo sia a numerosi altri batteri.

La virulenza dei menigococchi da me studiati fu quasi nulla, e, fatto interessante, anzichè esaltarsi con il passaggio attraverso l'organismo animale andò rapidamente esaurendosi; ciò se da un canto potrebbe stare in relazione con il fatto notato dall'HEUBNER della quasi refrattarietà del coniglio all'azione patogena del meningococco, dall'altro canto potrebbe darci la spiegazione della poca estensione che assumono le epidemie di meningite, da potersi quasi ritenere come casi sporadici se non deponesse per il loro carattere epidemico l'occorrere simultaneo in un dato sito od in siti vicini e poi la completa scomparsa.

È noto infatti che il meningococco, oltre a possedere una debolissima virulenza, la perde rapidamente isolato dall'organismo (circa dopo 36 ore od al mas-

simo dopo 3 giorni), ma nello studio dei miei casi ho potuto constatare come tale esaurimento debba avvenire eziandio nell'organismo umano. Basterebbe a dimostrarlo il fatto di averlo trovato nel primo caso già dopo un mese dalla guarigione della meningite, quando la bambina godeva il più completo benessere, ed il liquido cerebro-spinale non presentava alcuna alterazione apprezzabile, meno che nella sua quantità. Similmente anche nel caso quarto è da supporsi che non ostante l'essersi mostrate sterili le due punture eseguite quando erano del tutto cessati i fatti meningitici, il meningococco doveva anche allora trovarsi tra le meningi del piccolo infermo, come ne fa fede l'averlo trovato poco tempo dopo in abbondanza quando nel bambino si manifestò una recrudescenza dei fatti meningitici.

Il meningococco nella nostra clinica è stato trovato eziandio senza che desse il benchè menomo disturbo nel liquido cerebro-spinale di una bambina, la quale ci fu condotta circa 50 giorni dopo aver sofferto una grave infezione, su cui i parenti sanno dirci ben poco di preciso, ma in cui probabilmente si sarà trattato di meningite oltre che per la presenza del meningococco, anche per i relitti che noi potemmo constatare.

Quanto poi alla refrattarietà della meninge del coniglio a lasciarsi invadere dai processi flogistici, essa venne eziandio confermata da quanto si potè constatare nell'esperimento riferito nel caso terzo, in cui non ostante un esteso processo suppurativo che dal tessuto sottocutaneo si era fatta strada tra la dura e la pia meninge la flogosi restò perfettamente circoscritta, e nelle meningi circostanti non potè dimostrarsi lesione di sorta, quantunque queste fossero invase dal meningococco iniettatovi.

***

Ben poco mi resta a notare circa l'andamento clinico dei casi riferiti. Non credo sia necessario dimostrare come in essi si sia trattato di meningite cerebro spinale-epidemica; non avrei che da ripetere gli argomenti addotti dall'Heubner per i casi suoi, eccetto i risultati dell'autopsia, essendo questa mancata anche nel terzo caso, l'unico che abbia avuto esito letale.

La sindrome clinica non presentò nulla di interessante, fu la sindrome di tutte le meningiti cerebro-spinali epidemiche nell'infanzia compreso il decorso protratto e talora la spiccata intermittenza dei sintomi meningei, sino a farci qualche volta in principio sospettare l'esistenza di un'infezione malarica ed a spingerci ad esaminare da questo punto di vista il sangue dei piccoli infermi. Anche i casi di meningite meningococcica descritti dall'Heubner e dal Comba, han presentato tutti questo corso abbastanza lungo anche quando colpivano bambini inferiori ad un anno. Appunto questo corso molto protratto di una meningite e l'intermittenza dei sintomi ci permette sino ad un certo punto di potere stabilire anche prima dell'esame batteriologico la diagnosi tra una meningite meningococcica ed una diplococcica, la quale ultima assolve tumultuariamente per lo più il suo corso, e già in una settimana al più finisce con l'ammazzare i piccoli infermi, quando non li ammazzi già al terzo o quarto giorno

o in men di 24 ore con la forma fulminante. Su tal proposito non è privo di interesse paragonare le storie cliniche suddette con quelle di tre altri bambini, di cui due affetti da pura meningite pneumococcica metapneumonica, ed uno da meningite pneumococcica e meningococcica insieme postmorbillosa.

CASO I. — Il bambino Pulci Felice di mesi 6, il 22 marzo 1889, fu colto da febbre elevata che rimise il giorno appresso, per ritornare verso sera accompagnata da convulsioni generalizzate, tosse secca e stizzosa, notevole affanno, gemito espiratorio ed assopimento, fenomeni che continuarono meno intensi nei giorni 24 e 25. Durante la notte dal 26 al 27, ritornò la febbre gagliarda, si accentuarono i sintomi precedenti. Nella giornata del 27 si potè notare forte trazione indietro della nuca, tremori convulsivi degli arti, miosi e dermografismo.

L'esame obbiettivo del torace rivelò l'esistenza di una pulmonite lobare bilaterale in secondo stadio.

La puntura lombare diede esito a 15 centimetri cubi di liquido torbido in cui l'esame microscopico rivelò la presenza di numerosi leucociti e diplococchi lanceolati e capsulati extracellulari. Non ostante i vari tentativi terapeutici si aggravarono sempre più le condizioni del piccolo infermo, che moriva la mattina del 29, sette giorni dopo l'inizio della malattia ed appena tre giorni dopo l'inizio del processo meningitico, potendo benissimo la sindrome osservata nei primi 4 giorni riferirsi all'infezione pneumonica.

CASO II. — Faracotti Enrico ammalossi il 15 gennaio 1900, con febbre elevata (oltre i 40°) e mal di gola; fu diagnosticata una difterite ed a varie riprese gli furono somministrate 5000 U. I. di siero antidifterico. Condotto all'ospedale il 25 gennaio si potè constatare: stato generale molto depresso, temperatura elevata (vicino i 40°), polso piccolo e frequente, tosse secca e stizzosa, espirazione a gemito, affanno intenso.

L'esame fisico del torace rivelò una pulmonite crupale del lobo inferiore destro, che accennava appena a risolvere. Nessun segno di difterite laringea o faringea. Gli furono somministrati degli espettoranti ed eccitanti che valsero a mantenerlo in discrete condizioni nei due giorni successivi.

La sera del 27 lo stato del bambino si aggravò considerevolmente, divenne agitato, emetteva grida acutissime, la testa veniva tirata indietro, la nuca era contratta, si manifestarono convulsioni tonico-cloniche alle estremità, e vomito. Nel pomeriggio del 28 questi fenomeni si aggravarono sempre più, manifestossi strabismo e contrazioni dei muscoli della faccia, il bambino moriva alle ore 12 del 29, dopo 14 giorni cioè dall'inizio della malattia e solo dopo meno di tre dalla comparsa del quadro meningitico.

Oltre ai comuni mezzi terapeutici gli furono iniettati 64 cmc. di siero antipneumonico Pane sotto la cute, e 6 cmc. nello speco vertebrale.

La puntura lombare eseguita il 28 gennaio diede esito a circa 10 cmc. di liquido appena torbido, in cui l'esame microscopico dimostrò la presenza di numerosi pneumococchi.

L'autopsia oltre la pulmonite in via di risoluzione del lobo inferiore destro, rivelò ben poche alterazioni a carico delle meningi, era però apprezzabile un leggero intorbidamento della pia madre specialmente della convessità e l'accumulo nello stesso sito di discreta quantità di liquido poco corpuscolato, l'esame batteriologico del quale e del succo pulmonare dimostrò la presenza di un pneumococco virulentissimo che non fu trovato nel sangue.

CASO III. — N. V. di mesi 13, sulla fine dell'aprile scorso sofferse il morbillo del quale era quasi guarito (potevansi osservare ancora tracce di desquamazione) quando improvvisamente fu colto da un grave accesso convulsivo a cui seguì forte elevazione di temperatura, stipsi, vomiti, rigidità della colonna vertebrale e degli arti inferiori, strabismo e stato comatoso. Moriva in terza giornata.

Con la puntura lombare si estrassero circa 45 cmc. di liquido fortemente corpuscolato, in cui l'esame microscopico dimostrò la presenza di parecchi leucociti, di cui alcuni contenenti un diplococco avente tutti i caratteri di quello del WEICHSELBAUM, fuori le cellule poi oltre al precedente si potevano vedere numerosissimi diplococchi lanceolati e capsulati. Le ricerche culturali confermarono trattarsi di un'infezione mista pneumo-meningococcica.

Un altro fatto degno di nota è l'esito delle meningiti suddette che finirono tutte con il guarire; solo il piccolo M. soccombette ad una bronco-pulmonite quando già i fatti meningei accennavano a scomparire. È noto che non molto rari sono i casi di meningite cerebro-spinale epidermica guariti anche se nella infanzia, e tutti i pediatri son concordi nell'attribuire a questa forma una prognosi molto meno grave che alle altre forme di meningite purulenta. I casi però sin ora pubblicati, in cui la puntura lombare dimostrò la presenza di un essudato purulento nel sacco meningeo e l'esame microscopico e batteriologico, la presenza del diplococco intracellulare, hanno avuto quasi tutti esito funesto, specialmente se si riferivano a bambini aventi meno di un anno di età. Per tacere degli altri il COMBA ebbe 5 morti su 5 casi e l'HEUBNER solo una guarigione su 9 casi riportati e l'unico guarito fu il più grandicello che contava già 5 anni di età, mentre nei casi da me riportati guarì financo il piccolo Gardenghi che contava appena tre mesi.

Nessuna influenza ebbe sul corso della meningite il predominio delle forme intra- od extracellulari; se mai il predominio delle forme intracellulari potrebbe deporre per un dato periodo più inoltrato della malattia come potè osservarsi nel caso IV in cui mentre i liquidi estratti con le prime due punture dimostrarono quasi esclusivamente forme meningococciche extracellulari, in quelli estratti con le punture successive si riscontrarono costantemente forme intracellulari.

Degno di interesse potrebbe essere eziandio il caso IV per quel che riguarda la ricomparsa del guadro meningitico, compresa la presenza di numerosi meningococchi intra- ed extracellulari nell'essudato meningeo, quando l'ammalato trovavasi già in completa convalescenza e quando precedentemente l'esame microscopico e batteriologico dell'essudato meningeo aveva dimostrato l'assenza dello agente specifico.

Tali recrudescenze si ripeterono per ben due volte, una lievissima, della durata di uno o due giorni, dileguossi dietro generosa somministrazione di calomelano, l'altra molto più intensa riprodusse la sindrome abbastanza grave riscontrata nei primi giorni di malattia. La presenza del meningococco nell'essudato meningeo fu riscontrata solo al secondo attacco.

Non insisterei su tali recrudescenze meningitiche, del resto tutt'altro che rare specialmente nella nosografia della meningite cerebro-spinale epidemica infantile se non per richiamare l'attenzione su un fattore che credo possa ritenersi causa occasionale delle stesse. Esse infatti seguirono ogni volta a gravi errori dietetici (dico gravi per un convalescente di una grave infezione) tanto che la prima, specialmente per l'assenza del diplococco intracellulare nell'essudato meningeo, fu considerata come un semplice attacco di meningismo.

Sembra a prima vista un po' strano il voler ritenere un errore dietetico, causa, fosse pure occasionale, di un attacco meningitico vero e proprio. Tale connessione però sembrerà meno strana quando si pensi alla capacità dei prodotti tossici formatisi nel tubo intestinale di produrre un'irritazione nelle meningi, che si traduce in una sindrome clinica talora difficilmente diagnosticabile da una meningite genuina, ed a cui con felice idea fu dato il nome di meningismo. Ciò posto niente di più congruo alle nostre conoscenze circa la patogenesi dei morbi infettivi l'ammettere che una meninge convalescente di un grave processo flogistico sia più propensa a subire l'azione di tossine formatesi nel tubo intestinale in seguito ad errori dietetici, e le lesioni da quelle determinate possano renderla più vulnerabile ai pochi germi rimastivi e che altrimenti sarebbero forse restati inattivi e tosto o tardi sarebbero stati distrutti ed eliminati dallo organismo con i poteri di difesa da questo posseduti; avverrebbe insomma qualche cosa di simile a ciò che avviene nelle recrudescenze di febbre tifoide in seguito ad errori dietetici degli infermi. Potrebbe forse in ciò trovarsi la spiegazione della maggior frequenza di tali recrudescenze meningitiche nei bambini, in cui più frequente è la produzione di prodotti tossici nell'intestino, meno valida la barriera del fegato e più facile quindi l'invasione dell'organismo intero.

Il caso da me riferito se fa sospettare tale relazione patogenetica, è troppo poco però perchè si possa dallo stesso trarre una conclusione assoluta, non sarebbe privo di interesse però se altri casi venissero a confortare tale mio modo di vedere, da cui ne seguirebbero due importantissimi dati nella terapia della meningite: la giustifica cioè dell'impiego del calomelano, spesso adoperato solo per combattere la stipsi, quando pure non è prescritto *ut aliquid fieri videatur*, ed il dovere di regolare la dieta di un bambino convalescente di meningite come la si regolerebbe nella convalescenza della febbre tifoide.

Da quanto nel mio lavoro ho esposto risulta che:

1. Il diplococco intracellulare di Weichselbaum è l'agente specifico della meningite cerebrospinale epidemica.

2. Esso lungi dall'essere per dir così il rappresentante di un gruppo di diplococchi molto vari ma tra di loro molto affini, rappresenta un microrganismo unico e che le discrepanze constatate nella descrizione datane dai vari autori dipenderebbero:

a) dall'azione deleteria più o meno energica esercitata dalla vita parassitaria sullo stesso;

b) dal diverso tempo vissuto in vita saprofitica dal meningococco cui quelle descrizioni si riferiscono;

c) dalla diversa composizione dei terreni nutritivi;

d) infine da un gruppo di circostanze che finora sfuggono alla nostra osservazione ma di cui non si può fare a meno di ammettere l'esistenza sia per analogia a ciò che avviene per altri batterii, sia per aver potuto notare come lo sviluppo di uno stesso meningococco senza che entri in giuoco nessuna delle cause suddette possa presentare gli aspetti più diversi.

3. Nessun argomento abbiamo sinora che ci possa fare ammettere essere il meningococco di Weichselbanm una varietà del pneumococco.

4. Nelle meningiti cerebrospinali dei bambini non è privo di interesse stabilire se si ha da fare con una forma meningococcica o pneumococcica importando la prima una prognosi meno grave che la seconda.

5. Il meningococco può mancare nel liquido estratto con una puntura lombare e comparire invece nelle successive.

6. Nessuna importanza prognostica è da attribuirsi al predominio delle forme intra od extracellulari.

7. Gli errori dietetici con la formazione di sostanze tossiche che irritino la sostanza nervosa od i suoi involucri potrebbero considerarsi come cause fosse pure occasionali delle recrudescenze meningitiche tanto facili ad osservarsi nei piccoli infermi.

Giugno, 1900.

LETTERATURA.

1. BAUMGARTEN. Jahresbericht u. s. w. Bd. XI (1895), 1897.
2. COMBA. Settimana med. dello Sperimentale, anno LII, nn. 44, 45.
3. COUNCILMAN. Johns Hopkins Hospital Bulletin. February 1898.
4. CONCETTI. *Puntura lombare e sieroterapia nelle meningiti acute non tubercolari dell'infanzia.* Bull. della R. Accademia med. di Roma. Anno XXV, 1898-99, fasc. VII.
5. FINKELSTEIN. *Zur Diagnose der ep. Cerebrospinalmeningitis.* Charité Annalen 1895.
6. FOÀ. *Sull'etiologia della meningite cerebrospinale.* Atti della Società piemontese d'igiene, 12 marzo 1898.
7. FÜRBRINGER. *Todliche Cerebrospinalmeningitis und acute Gonorrhoe.* Deut. med. Woch., 1897, n. 27.
8. ID. *Zur Klinik der Lumbalpunktion.* XV Kongress für in. Med., Berlino, 1897.
9. GOLDSCHMIDT. *Ein Beitr. zur Aet. der. Men. cerebrospinalis.* Centr. f. Bakt., 1897, Bd. II, H. 22.
10. HENKE. *Arb. aus dem path. Inst. zu Tubingen.* Bd. II, H. 2, 1896.
11. HEUBNER. *Beobachtungen und Versuche über den Meningococcus intracellularis* (W. e J.). Jahrbuch f. Kinderheil., 1896, B. XLIII, H. 1.
12. JÄGER. *Zur Aet. u. s. w.* Zeitsch. f. Hygiene, 1895, B. XIX, H. 2.
13. JANI. Centr. f. Bact., B. XVII, p. 837.
14 KAMEN. *Zur Aet. u. s. w.* Centr. f. Bact., 1899, B. XXIV.
15. KISTER. Centr. f. Bact., B. XX, p. 149.
16. KURT. Centr. f. Bact., B. XX, p. 149.
17. MARCHIAFAVA e CELLI. Gazzetta degli ospedali, 1884, gennaio, p. 52.
18. NETTER. *De la méningite cérébrospinale épid.* La Sem. méd., 1898, n. 28 e 29.
19. ID. *Diagnostique de la mén. cér.* La Sem. méd., 1898, n. 35.
20. PANIEWSKY. Deutsche militärräztliche Zeitschr. Heft. 8, n. 9.
21. PETERSEN. *Zur Epidemiol. der epid. Genikstarre.* Deutsche med. Woch., 1896, n. 36.
22. PFAUNDLER. *Ueber Lumbalpunction an Kindern.* Jahrbuch f. Kinderheil. N. F. XLIX, H. 2, n. 3.
23. RIGHI. Riforma medica, 146-148, 1895.
24. SCHERER. *Zur Diag. u. s. w.* Centr. f. Bakt., 1895, B. XVII, H. 3-4.
25. URBAN. *Beitrag. zur Path. und path. An. u. s. w.* Wiener med. Woch., 1897, n. 38.
26. WEICHSELBAUM. *Ueber Aet. der akuten Men. cerebrospinalis.* Fortschritte der Med. 1897, n. 18, 19.

V.

ISTITUTO D'IGIENE DELLA R. UNIVERSITÀ DI ROMA
diretto dal Prof. A. CELLI

Sull'esistenza del diplococco di Fränkel virulento nel muco bronchiale di cadaveri appartenenti ad individui morti di malattie estranee ai polmoni (*)

Ricerche sperimentali del dott. F. MARINO.

La scoperta del diplococco di Fränkel, dinanzi alla quale perdè la sua importanza quella del bacillo di Friedländer, offrì la base scientifica alla dottrina infettiva della polmonite.

Gli studi posteriori, confermando la scoperta del FRÄNKEL, dimostrarono false le idee di coloro che ritenevano il diplococco come l'agente specifico della sola polmonite. Questo microrganismo fu trovato in affezioni le più diverse: nella meningite cerebro-spinale epidemica [FOÀ e BORDONI-UFFREDUZZI (1)], nella otite media [ZAUFAL (2)], nella meningite purulenta sporadica [WEICHSELBAUM (3), ORTMANN (4), ZÖRKENDÖRFER (5), HENKE (6)], nell'endocardite ulcerosa [WEICHSELBAUM (7)], nella poliartrite primaria [BOULLOCHE (8)], e in tutte le flogosi delle sierose e delle sinoviali che si accompagnano tanto di frequente alla polmonite, producendo infezione proteiforme.

Qualche batteriologo esagerò, supponendo il diplococco in alcuni morbi la cui natura ci è tuttora perfettamente ignota.

Caduta l'idea della specificità del diplococco per la polmonite, le ricerche si

(*) Questo lavoro presentato qualche anno dietro, come tesi di laurea, fu ammesso al premio Girolami.

(1) FOÀ und BORDONI-UFFREDUZZI. Zeitschr. f. Hyg. Bd. 4, 1888.

(2) ZAUFAL. Prager med. Wochenschr. 1889, n. 6-10, 12.

(3) WEICHSELBAUM. Fortschr. d. Med., 1887, n. 18, 19.

(4) ORTMANN. Virch. Arch., Bd. 120, 1890, p. 109 ff.

(5) ZÖRKENDÖRFER. Prager med. Wochenschr., 1893, n. 18.

(6) HENKE. Arb. a. d. Geb. d. path. Anat. u. Bakt. a. d. path.-anat. Inst. zu Tübingen, herausg. von v. Baumgarten. Bd. 2, 1896, p. 279 ff.

(7) WEICHSELBAUM. Centralbl. f. Bakt., Bd. 2, 1887, n. 8.

(8) BOULLOCHE. Arch. de méd. expér. et d'anat.-pathol., t. 3, 1891, p. 252 ff.

moltiplicarono e si giunse a dimostrare, *che il diplococco produce malattie diverse secondo gli organi nei quali capita.* Questo principio, generalizzato oggi a tutti i parassiti, autorizza clinici, igienisti e patologi a ritenere: che *un solo microrganismo produce malattie diverse, secondo gli organi nei quali si sviluppa*; *e viceversa, differenti microrganismi producono quasi le stesse lesioni anatomo-patologiche, capitando nello stesso organo.*

Come si vede, la scoperta che il diplococco lanceolato (FRÄNKEL, TALAMON, WEICHSELBAUM), designato come l'agente specifico della polmonite e di altre malattie infiammatorie acute, è il medesimo microrganismo rinvenuto prima da PASTEUR (1) e da STERNBERG (2) nella saliva normale, e che la sua presenza nelle persone sane può costituire una causa disponente, tanto alle affezioni primitive delle vie respiratorie, quanto alle recidive, ha dato luogo ad una serie di lavori, indirizzati a ricercarlo nei secreti normali e patologici, nelle più diverse condizioni. Più tardi il BIONDI (3), seguendo le orme di PASTEUR e di STERNBERG, dimostrò l'esistenza del diplococco nella saliva del cavo orale. NETTER (4), MILLER (5) e KREIBHORN (6) ripeterono gli studi del BIONDI. BESSER (7) li estese alla mucosa nasale ed a tutte le vie aeree.

Io feci delle ricerche nell'Istituto d'igiene diretto dal prof. CELLI, per vedere se il diplococco esistesse nelle vie aeree dei cadaveri, apppartenuti ad individui morti di malattie diverse, estranee ai polmoni. Scelsi il materiale di studio nella sala anatomica dell'Istituto patologico di Roma.

Metodo di ricerca.

Esaminavo sempre la mucosa bronchiale di cadaveri sezionati 24 ore dopo il decesso. In ogni dissezione cadaverica, avuto a mia disposizione l'intero apparato respiratorio, tagliavo con forbici sterilizzate, in diversi punti di esso, quattro tratti di bronchi della lunghezza di circa 4 cmc., e li mettevo in provette sterilizzate per portarli in laboratorio.

Quivi, con le volute cautele, aprivo per lungo ed a metà ogni tratto di bronco, in modo da avere due semicanali dalla cui superficie mucosa raschiavo il muco, che prima esaminavo al microscopio e dopo stemperavo in acqua distil-

(1) PASTEUR. Compt. rend. de l'Acad. d. scienc., v. 92, 159, 1881.

(2) STERNBERG. American Journ. med. scienc., 1881, July.

(3) BIONDI. *Die pathogenen Mikrorganismen des Speichels.* Zeitschr. für Hygiene. Bd. II, S. 194, 1887.

(4) NETTER. *Microbes pathogènes contenus dans la bouche de sujet sain: maladies qu'ils provoquent: indications pour l'hygiéniste et le médecin.* Revue d'Hygiène, n. 6, 1889.

(5) MILLER. *Die Mikrorganismen der Mundhöhle.* Leipzig, 1889.

(6) KREIBHORN. *Ueber das Vorkommen pathogenen Mikrorganismen in Mundsecret.* Inaugural Dissertation. Gottingen, 1889.

(7) BESSER. *Ueber die Bacterien der normalen Luftwege.* Ziegler's Beiträge. Bd. VI, H. IV, S. 331.

lata sterile. Nel tempo stesso agitavo la provetta dove erano il muco e l'acqua distillata, per avere la massima omogeneità della miscela. Facevo le colture di isolamento, iniettando l'agar con un'ansa di platino, ed eseguivo le inoculazioni sui conigli, servendomi di una pipetta di vetro sterilizzata, nella quale aspiravo ogni volta 1 cmc. di liquido. In questo modo ho esaminato i bronchi di 50 cadaveri, ed ho riscontrato 4 volte la presenza del diplococco di Fränkel, con la particolarità che, alla identificazione di questo microrganismo, oltre i caratteri morfologici e colturali, due volte vi concorse anche l'esito positivo dell'esperimento d'infezione sugli animali.

È bene far notare che le colonie isolate dalle piastre di agar, identificate per quelle del diplococco lanceolato, venivano a loro volta esperimentate sui conigli. Queste colonie si trovarono virulente solo nei due casi nei quali era riuscita virulenta la diluzione di muco.

Negli altri due casi non fu possibile rendere patogeno il diplococco, anche immergendo gli animali inoculati nell'acqua fredda d'una vasca, ed abbandonandoli, per qualche tempo, alle solite influenze reumatizzanti dell'ambiente invernale.

Il brodo peptonizzato, in cui si coltivava il diplococco, veniva inoculato nella quantità di 1 cmc.

Riporto le 4 diagnosi anatomiche dei cadaveri, nella mucosa bronchiale dei quali osservai il diplococco.

I. — Diagnosi anatomica.

Nefrite interstiziale cronica (rene granuloso grigio). Ipertrofia del ventricolo sinistro senza dilatazione. Infezione malarica perniciosa. Melanosi del cervello, della milza e del fegato.

I. — Esame batteriologico.

1. Stafilococchi e bacilli non patogeni.
2. Diplococco di Fränkel virulento.

II. — Diagnosi anatomica.

Arteriosclerosi. Ectasia dell'aorta. Ipertrofia di cuore. Emorragia corticale delle circonvoluzioni rolandiche.

II. — Esame batteriologico.

1. Stafilococchi e bacilli non patogeni.
2. Diplococco di Fränkel virulento.
3. Bacillus florescens liquefaciens.

III. — Diagnosi anatomica.

Perniciosa malarica. Tumore melanotico di milza. Melanemia cerebrale. Melanosi del fegato e del midollo delle ossa.

III. — Esame batteriologico.

1. Stafilococchi e bacilli non patogeni.
2. Diplococco di Fränkel non virulento.

IV. — Diagnosi anatomica.

Trombosi parietale aortica polipiforme dell'arco dell'aorta, con embolia e consecutiva trombosi della carotide destra diffusa all'arteria silviana, e quindi rammollimenti dei nuclei della base e della circostante sostanza bianca Trombosi dell'arteria renale sinistra. Totale necrosi del rene sinistro ed infiammazione suppurativa dello stesso.

IV. — Esame batteriologico.

1. Stafilococchi e bacilli non patogeni.
2. Diplococco di Fränkel non virulento.

Un insigne professore di anatomia patologica obbiettò al mio lavoro, che il diplococco, dalla cavità orale, per condizioni cadaveriche speciali può diffondersi al muco dei medii e piccoli bronchi.

Questa diffusione è assolutamente impossibile per la natura speciale del microrganismo. La sua diffusione, dalla cavità orale alle profondità delle vie aeree, si potrebbe verificare per vegetazione successiva sullo strato di muco che spalma gli organi respiratori; ma ciò non è concepibile, sapendo quanto sia esigente il diplococco nelle sue condizioni di vita. Nondimeno ho voluto fare il seguente esperimento:

Ho aperto il torace di un cadavere, e dopo avere legato il bronco destro nel suo punto medio, l'ho reciso al disotto della legatura e l'ho asportato insieme col polmone corrispondente per farne l'esame batteriologico, che riguardo all'esistenza del diplococco è stato del tutto negativo. Dopo avere tagliato il bronco destro, ho chiuso la cavità toracica ed ho versato nel cavo orale del cadavere 10 c. c. di coltura di diplococco in brodo. Dopo 24 ore ho riaperto il torace ed ho esaminato il muco del bronco sinistro, in cui non è stato possibile trovare il diplococco.

Ho ripetuto l'esperimento, mettendo nel cavo orale di un altro cadavere, espettorati pneumonici nella loro massima virulenza. Non mi è riuscito, neanche in questo caso, di osservare nei bronchi alcuna diffusione del microrganismo. Quindi, dopo una serie di cinquanta ricerche, posso dire: *che il diplococco si può osservare profondamente nel muco delle vie aeree, ma con una rarità molto maggiore di quella che non si rinvenga nel muco della cavità orale.* Solo l'esperimento sugli animali ci permetterebbe di discutere, in che modo questo microrganismo, talvolta, possa valicare i limiti del cavo faringeo.

Noi, però, fin da ora crediamo ch'esso giunga ai polmoni dell'uomo sano, o con la polvere che si solleva dal suolo, o con le goccioline di liquido che si sprigionano nell'ambiente, per il parlare, tossire e starnutire degli infermi affetti da polmonite. Insomma, per il diplococco di Fränkel, si possono mettere in campo le stesse teorie che oggi si discutono tanto per il bacillo tubercolare.

Roma, 1° agosto 1900.

Tip. Nazionale di G. Bertero.

L. TRIMANI, *segr. resp.*

(96)

Anno VIII. Roma, febbraio 1901 Vol. VIII-M. (fasc. 3).

IL POLICLINICO

SEZIONE MEDICA

DIRETTA DAL

Prof. GUIDO BACCELLI

Direttore della Regia Clinica medica di Roma

SOMMARIO.

I.

Istituto Fisiologico della R. Università di Roma
diretto dal Prof. L. Luciani

L'azione dei farmaci antiperiodici sul parassita della malaria

CONTRIBUTO ALLO STUDIO DELLE PERNICIOSE (1)

5ª nota dei dottori D. LO MONACO e L. PANICHI.

I trattatisti della malaria ammettono nell'uomo per lo meno tre specie di parassiti. Le prime due (quelle della terzana e quartana comune o primaverile) non danno mai forme d'infezione gravi, mentre la terza è straordinariamente virulenta, e può con abbastanza frequenza produrre il così detto « stato di perniciosità ». Per febbri perniciose infatti s'intendono quei casi d'infezione in cui un sintoma della più alta gravità domina tutti gli altri sintomi, e mette in pericolo la vita del paziente. Conseguentemente la classificazione delle febbri perniciose si basa in special modo sul sintoma culminante che si presenta nel decorso della malattia. Negli ospedali di Roma le perniciose più frequenti che si osservano sono quelle comatose, ma non di rado capitano anche casi di perniciose deliranti, convulsivanti, emiplegiche, algide, coleriformi, emorragiche, ecc.

La temperatura ora si mantiene sempre alta con scarse e piccole remittenze, ora è normale o inferiore alla normale, mentre contemporaneamente i sintomi della perniciosità, che si rendono evidenti sempre dopo uno o più ac-

(1) Rendiconti R. Acc. Lincei, 1901, 1° semestre.

cessi febbrili, continuano o si aggravano. In quanto poi all'esito dobbiamo notare che esso non sempre è letale, spesso infatti il coma o gli altri sintomi culminanti scompaiono, e l'ammalato s'avvia alla guarigione, sempre coadiuvata dalla somministrazione del rimedio specifico.

Particolarità degne di nota offre il modo col quale sono distribuiti nell'organismo i parassiti nei casi di perniciosa. Se il preparato microscopico è stato fatto con sangue tratto dal dito, si riscontrano forme parassitarie della 1ª e della 2ª fase di sviluppo e quasi mai forme della 3ª fase o di segmentazione, e allora il reperto parassitario qualche volta è scarso o anche negativo, ma per lo più è straordinariamente abbondante. Risultati diversi si hanno invece quando il sangue proviene o dalla puntura della milza praticata in vivo, o *post mortem* dagli organi (milza, midolla delle ossa, cervello). In questi preparati sorprende il numero grandissimo di globuli parassitiferi che si rinvengono, contenenti forme di tutte le fasi di sviluppo, ma specialmente della terza fase di segmentazione.

Con l'esame del sangue negli organi, scompare quindi la contradizione trovata spesso in vita tra il numero delle forme parassitarie e la gravità della malattia (Bignami). Da tutti oramai infatti è ammesso che nei morti di perniciosa il numero complessivo dei parassiti nell'organismo è straordinariamente più grande di quello che si può calcolare nei malati di terzana estiva con decorrenza benigna. Pare quindi che mentre nei casi lievi esistono nell'organismo degli ostacoli contro la proliferazione e l'aumento del numero di parassiti, nelle perniciose invece questi si moltiplicano e si ammassano negli organi producendo anche lesioni meccaniche.

Se dal lato clinico gli studi sulle febbri gravi sono molto progrediti, perchè basati su fatti ed osservazioni esattamente controllati, una grande disparità di opinioni regna sul modo con cui si cerca di interpretare la patogenesi del cosidetto « stato di perniciosità ».

Baccelli ritiene « che a Roma le febbri in estate assumono maggior gravità forse perchè i parassiti malarici in determinate condizioni autoctone anche d'inverno e di primavera possono assumere maggiore virulenza, la quale può essere additata, ma non provata dal solo argomento morfologico del parassita. Egli nota che il parassita malarico produce un'emodiscrasia morfologica che consiste nella distruzione degli eritrociti per la presenza del parassita che vive a spese di essi e che porta all'ipoglobulia e all'anemia; e un'emodiscrasia chimica causata dallo spandersi nel plasma delle spore e dei loro prodotti tossici e che colpisce il sistema nervoso ».

Golgi ammette con Baccelli che la nosogenia della malaria è essenzialmente e unicamente di natura chimica, ma dal fatto che spesso nei perniciosi la chinina non riesce nè ad impedire l'accesso, nè a far argine alla nuova invasione di parassiti giovani, egli inclina ad ammettere una possibile esistenza di altre speciali condizioni forse in parte anatomiche (sviluppo dei parassiti nei leucociti o negli elementi dei tessuti), che finora si sono sottratte alle nostre indagini, e per le quali i parassiti delle febbri estive per avventura si trovino più o meno al coperto dall'azione dello specifico farmaco antimalarico.

(2)

Marchiafava e Bignami spiegano il carattere pernicioso con le proprietà biologiche dei parassiti delle febbri estive, e tra queste proprietà mettono in prima linea la maggiore attività di proliferazione e la grande tossicità di essi. La prima proprietà si può dedurre dall'enorme numero di globuli rossi parassitiferi che si trovano nei capillari di alcuni organi; la seconda dal modo come gli eritrociti vengono nelle febbri estive rapidamente alterati. Anche questi autori ammettono una tossina che si mette in circolo nell'atto della segmentazione dei parassiti e che causa la febbre e le alterazioni nei tessuti degli organi. Il coma però che così frequentemente si presenta nella perniciosa è, secondo loro, dipendente dalla maggiore resistenza alla circolazione che presentano i globuli rossi parassitiferi invece di quelli normali, per la qual ragione, rallentandosi il circolo nei vasi capillari, sono origine di stasi la quale produrrebbe aumento nella tensione cerebrale, iperemia della sostanza grigia, apoplessie capillari, ecc. Sostengono così per la spiegazione dei sintomi nervosi una teoria meccanica respingendo quella tossica, pur non negando nei parassiti la proprietà della produzione di sostanze virulente.

Anche noi abbiamo voluto affrontare questa ardua quistione, usufruendo del fenomeno che presentano in vitro i parassiti malarici: quello cioè di distaccarsi dal globulo rosso quando vengono in contatto con soluzioni di chinina di concentrazione idonea allo scopo.

Nella terza e quarta nota dimostrammo che, qualora si voglia assistere al fenomeno su descritto, adoperando i parassiti delle febbri estivo-autunnali, occorre concentrare o diluire le soluzioni di chinina a seconda che si agisca su quelli della prima o della seconda fase di sviluppo, e a seconda del periodo del ciclo febbrile in cui essi vengono presi in esame. Mentre il grado di resistenza alla chinina dei parassiti appartenenti alla prima fase di sviluppo è altissimo in tutto il decorso dell'infezione, e corrisponde secondo i nostri calcoli approssimativi, all'azione che eserciterebbero gr. 12-15 di chinina circolanti nel sangue; le altre forme parassitarie, dentro le quali si osservano granuli di pigmento riuniti delle volte in piccole masse alla periferia e talora al centro (2ª fase di sviluppo), hanno una resistenza alla chinina variabile: alta cioè durante l'apiressia e talmente bassa durante l'accesso febbrile da potere essere combattuta con dosi medicinali di chinina.

Questi fenomeni vanno d'accordo con le leggi cliniche, le quali c'insegnano che mai si riesce con una sola dose di chinina a troncare le febbri estivo-autunnali. Occorre sempre che l'alcaloide venga generosamente per più giorni continui somministrato perchè se ne abbiano dei vantaggi. Con la prima dose infatti, secondo le nostre ricerche, si mettono fuori combattimento le forme della seconda fase, impedendo così che passino alla terza fase o fase di segmentazione; e con il ripetere della dose nel giorno susseguente si uccidono le altre che, a causa della loro grande resistenza, avevano potuto eludere l'azione dell'agente specifico. Notammo poi in fine della pubblicazione sopra citata che in un caso nel quale si era ritardata la somministrazione della chinina, in coincidenza con il sopravvenire dei sintomi perniciosi, durante il quale stadio la temperatura

rimase sempre alta, le forme parassitarie della seconda fase di sviluppo non si staccavano dal globulo rosso se non adoperando soluzioni di bisolfato di chinina all'1 per 200.

Questo medesimo fenomeno abbiamo riscontrato nei parassiti dei perniciosi che nella passata stagione estiva si sono presentati in non lieve numero nell'ospedale di S. Spirito di Roma. Questi ammalati gravi di malaria da noi presi in esame, in base ai risultati che abbiamo ottenuto, seguendo in essi a brevi intervalli la resistenza dei parassiti alla chinina, si possono dividere in due classi. Nella prima comprendiamo quei casi in cui l'esito fu letale, quantunque gli ammalati abbiano ricevuto dosi considerevoli di chinina. In essi si osservava costantemente che i parassiti sia della 1ª che della 2ª fase di sviluppo, sino al sopravvenire della morte, presentavano il grado massimo, già notato, di resistenza alla chinina. Negli altri perniciosi invece la resistenza dei parassiti alla chinina rimaneva alta solamente finchè i sintomi gravi non sparivano; si abbassava cioè appena lo stato generale dell'ammalato migliorava. Delle volte anzi il grado di resistenza dei parassiti alla chinina cominciava a dare valori più bassi, molte ore prima che i sintomi gravi si affievolissero. Siamo così talora riusciti a fare una prognosi fausta, quando ancora nessun sintoma clinico permetteva di farla.

Nei casi di perniciosa i medici non risparmiano la chinina. Questa buona norma clinica da noi è stata sempre rispettata; rammentiamo anzi che in un caso di perniciosa gravissima finito poi con la guarigione, abbiamo somministrato in 48 ore 12 grammi di chinina, quasi tutti per iniezione sottocutanea, senza riscontrare in quell'ammalato alcun sintoma di avvelenamento. Può darsi che nei perniciosi esista una maggiore tolleranza alla chinina che non negli altri malarici con infezione più lieve o negli individui normali; ma dall'unica esperienza riportata non ci crediamo autorizzati a consigliare in casi gravi simili dosi di alcaloide. Certamente se queste si potessero spingere impunemente sino a 10-12 gr. al giorno, noi dovremmo sempre ottenere la guarigione dei malarici, anche nei casi in cui i parassiti non cambiano mai la loro virulenza. Si avrebbe così la conferma di quanto abbiamo già osservato nella terzana primaverile, dove si riesce a produrre la guarigione dando la chinina quando i parassiti hanno la massima virulenza, e della teoria la quale sostiene che l'azione della chinina si esplica direttamente sui parassiti, impedendo il loro ulteriore sviluppo; sia uccidendoli, secondo le nostre ricerche, mentre sono attaccati al globulo rosso (quando la quantità di alcaloide che agisce è forte), sia liberandoli dall'eritrocito e facendoli cadere nel plasma dove pare finiscano con l'essere inglobati dai fagociti (quando la quantità di alcaloide è meno forte).

Come quando trattammo delle febbri estivo-autunnali e delle febbri primaverili, si ammise che il diminuire della resistenza dei parassiti all'azione della chinina durante lo stato piretico, ci rivelava la produzione e la presenza nell'organismo di sostanze antiparassitarie, così l'aver trovata sempre alta la resistenza dei parassiti alla chinina nei perniciosi, c'induce a ritenere che in questi, cioè nel grado più grave dell'infezione malarica, le sostanze antiparassitarie o

(1)

sono scarse e quindi non dimostrabili col nostro metodo di ricerca, o la loro produzione si è arrestata.

Dai risultati ottenuti con queste e con le antecedenti ricerche, l' interpretazione delle particolarità del decorso evolutivo della malaria e delle malattie di infezione in genere riceve nuova luce?

Le leggi che governano le reazioni morbose nelle malattie infettive oscurano sempre e notevolmente la semplicità apparente delle leggi etiologiche, poichè le cause che intervengono per imprimere alla malattia d'infezione una fisonomia tanto variabile, sono molteplici. *Accrescimento, diminuzione, modificazione della virulenza:* ecco la formola usuale che si applica per spiegare il diverso andamento negli ammalati di una stessa malattia infettiva, quando in essi non possono mettersi in considerazione altri fattori, come, per esempio, l'influenza dell'età, delle malattie precedenti, dell'alimentazione, ecc. Come non tutti gl'individui che prendono una medesima infezione sono condannati a morire, così pure avviene sperimentalmente quando a una gran quantità di animali si inietta una cultura di batteri patogeni. Si osserverà in questo caso che qualcuno di essi, senza alcuna causa apprezzabile, supera l'infezione o addirittura non mostra di esserne stato danneggiato.

Siamo così ancora in presenza di una serie di problemi che non sono vicini ad essere risoluti. Pur nondimeno, quantunque in un individuo che ha contratto un'infezione, non si possa in alcun modo seguire passo per passo la lotta che il bacillo ingaggia con l'organismo che ha attaccato, dallo studio delle malattie prodotte sperimentalmente negli animali e dall'osservazione del modo con cui si sviluppano le culture degli agenti patogeni; è stata costruita la dottrina colla quale s'interpretano i fenomeni dei vari periodi dell'infezione.

Si ammette che se il virus è scarso in quantità, se i microbi sono poco numerosi, essi periscono nella lotta che devono sostenere per attecchire nell'organismo invaso. Lo stesso accade se gli umori normali dell'organismo hanno proprietà virulenti contro la specie di microbi che sono riusciti ad entrare nei tessuti dell'individuo. Si ammette che se invece questo potere virulento è moderato, i parassiti lottano ma spariscono in parte, mentre gli altri sopravvissuti possono continuare a svilupparsi e a produrre disordini morbosi, quando il numero di essi è diventato sufficiente. Si ammette che in questo periodo latente o d'incubazione, corrisponda, come MASSART e BORDET credono, un combattimento tra i microbi e i fagociti. Si ammette in fine che continuando e la loro pullulazione e il loro funzionamento, i microbi rendono l'intossicazione o l'infezione progressivamente più intensa, fino all'ora in cui la morte sopravviene a dispetto degli sforzi tentati dall'organismo per evitare questo disastro.

A questo quadro legato insieme in molte sue parti da semplici ipotesi e ragionamenti e mai da osservazioni direttamente eseguite sugli agenti morbigeni degli ammalati; noi ne faremo seguire un altro costruito sull'osservazione che giorno per giorno, ora per ora, mercè il nostro metodo di ricerca, ci mostra in tutte le sue fasi la lotta che i parassiti della malaria (agenti patogeni di questa

malattia i quali pur non appartenendo alla classe dei batteri delle comuni malattie infettive, hanno con essi molti punti di contatto), ingaggiano con l'organismo umano.

Nella malaria l'agente patogeno è un emosporidio (sottordine della classe dei protozoi), il quale entra, secondo le nuove ricerche sull'etiologia di questa malattia, nell'organismo umano per mezzo delle punture di speciali zanzare dette anofeli.

Ciò è stato, in modo evidente provato con esperienze eseguite da GRASSI, BIGNAMI e BASTIANELLI, i quali, facendo pungere uomini sani, che mai avevano sofferto di malaria, da anofeli infetti, hanno osservato in questi individui, dopo 12-19 giorni in media, l'elevazione febbrile e la presenza dei parassiti nel sangue. Da queste esperienze si deduce che nella malaria, come in tutte le malattie infettive, vi ha uno stadio d'incubazione di una durata quasi eguale a quella che si osserva negli altri casi di malaria artificiale ottenuta con iniezione di sangue preso da un individuo affetto da infezione palustre a un altro individuo sano. Però durante l'incubazione, cioè durante il periodo che va dall'iniezione del sangue malarico o dalla puntura degli anofeli infetti alla seconda o terza elevazione febbrile, non si rinvengono nel sangue dell'individuo infettato i parassiti. L'unico sintoma che ci dà indizio dello svolgersi dell'infezione è la *nuova proprietà* che acquista il siero dell'individuo, che ha ricevuto l'iniezione di sangue malarico, di *agglutinare* i globuli rossi di un uomo normale. Questo nuovo fenomeno, da noi già descritto in un'altra nota, si ottiene sempre in modo evidente, sia facendo i preparati microscopici per schiacciamento, sia facendoli in goccia pendente. Esso comincia dopo pochi giorni dall'iniezione del sangue malarico, e la *capacità agglutinante* aumenta mano mano, finchè raggiunge un massimo con lo scoppiare della febbre e con la comparsa dei parassiti. L'assenza però dei parassiti nel sangue c'impedisce di dimostrare in che modo e dove, durante l'incubazione, essi trovano il terreno adatto alla loro moltiplicazione, se e come l'organismo li combatte. Certo si è che in questa lotta vince sempre il parassita, poichè mai finora sono stati notati casi in cui l'inoculazione artificiale del virus malarico non abbia prodotto l'infezione. D'altra parte sono state raccolte da CELLI le storie di individui assolutamente immuni dalla malaria, ad onta che essi vivano da anni in siti fortemente infetti senza riguardi, fatichino enormemente, mangino male, dormano spesso in palude all'aperto e in modo da essere punti continuamente dalle zanzare. Se però questi fortunati individui possano superare impunemente l'iniezione di sangue malarico, ciò che dimostrerebbe in modo evidente la loro immunità naturale, noi non sappiamo

Appena in un caso di malaria artificiale il reperto parassitario del sangue diventa positivo, saggiando la resistenza degli emosporidi alla chinina, noi ne deduciamo il loro grado di virulenza, e possiamo seguire le fasi di questa durante il decorso della malattia. Osserveremo allora che la virulenza dei parassiti non aumenta coll'inoltrarsi dell'infezione; essa invece si trova già alla sua massima altezza, la quale può essere mantenuta a quel livello per parecchio tempo, ma mai superata. Se poi la virulenza dei parassiti si mette in rapporto con i vari tipi febbrili della malaria a cui corrispondono differenti specie di parassiti, dob-

biamo dedurre la seguente legge, che la virulenza di questi è relativamente bassa nella terzana primaverile, più alta nella quartana primaverile e più alta ancora nelle febbri estive-autunnali.

L'organismo durante l'infezione non resta inerte, ma lotta energicamente contro i parassiti, e di questa lotta abbiamo la prova evidente nella variabile virulenza che essi presentano durante il ciclo febbrile. Sono le sostanze antiparassitarie che, messe in circolo dall'organismo durante l'accesso febbrile, riescono ad attenuare la virulenza degli agenti patogeni, e con molta probabilità ne impediscono in parte la proliferazione.

Difficile sarebbe per ora poter dare la spiegazione del meccanismo d'azione delle sostanze antiparassitarie. Agiscono esse solo contro i parassiti o contro questi e contro sostanze di azione opposta contemporaneamente circolanti nel sangue?

Modificando convenientemente il nostro metodo di ricerca, noi istituiremo delle esperienze allo scopo di dimostrare se oltre alle sostanze antiparassitarie nella infezione malarica avvenga anche produzione di sostanze tossiche. Solo nel caso che queste esperienze riuscissero affermative, si potrebbe ammettere che le sostanze antiparassitarie si rendono evidenti durante l'accesso febbrile perchè in quel periodo ne circolano in maggiore quantità, mentre nell'apiressia sarebbero in prevalenza le sostanze di azione opposta.

I malarici con o senza l'aiuto del rimedio specifico possono guarire. In questi casi la virulenza dei parassiti tanto nell'accesso febbrile che nello stato apirettico va mano mano diminuendo; la qual cosa indica una maggiore produzione di sostanze antiparassitarie che porta come conseguenza una maggiore attenuazione dei parassiti. Non si riesce però a seguire le ultimissime fasi della virulenza dei parassiti, perchè questi negli ultimi accessi febbrili diminuiscono in tal misura che riesce difficile trovarne nei preparati microscopici.

Ci resta ora ad esaminare il caso in cui l'infezione, pur essendo combattuta dal rimedio specifico, finisce con la morte dell'individuo. Come abbiamo detto, ciò si avvera nei perniciosi, dove insieme all'insorgere dei sintomi gravi, si osserva che la virulenza dei parassiti si mantiene sempre alta, senza presentare le oscillazioni già notate nei casi benigni, a causa dell'assenza di produzione di sostanze antiparassitarie che alla loro volta portano come conseguenza la libera proliferazione degli agenti patogeni.

Pare quindi che l'organismo in questo caso più non reagisca; esso è rimasto vinto nella lotta che sosteneva contro i parassiti.

Dobbiamo però ritenerlo in quel periodo assolutamente passivo, e spiegare il suo annientamento con le azioni meccaniche che i numerosi parassiti possono produrre nei vari organi, od oltre a queste cause deleterie dobbiamo aggiungere l'influenza di sostanze tossiche che nello stadio pernicioso si trovano in prevalenza? Come si è detto, su questa quistione non possediamo dati sperimentali; ma, dal fatto osservato che i sintomi perniciosi dopo un periodo più o meno lungo possono scomparire e i parassiti diminuire di numero e di virulenza, ci pare più verosimile l'ammettere che la presenza e la produzione di sostanze an-

tiparassitarie sia continua, e che solo in date circostanze esse non si trovino in tale quantità da neutralizzare quelle di azione opposta. È in base ai vari accidenti della lotta tra sostanze tossiche e antitossiche che il variabile decorso della malaria, e crediamo anche di tutte le altre infezioni microbiche, può trovare la sua spiegazione. Riteniamo infatti che le remittenze febbrili più o meno accentuate che si notano quasi sempre nelle infezioni microbiche siano indice della lotta continua che avviene tra l'agente patogeno e l'organismo, o per meglio dire, tra le sostanze prodotte dal primo e quelle prodotte dall'altro. Ulteriori studi sulle sostanze antiparassitarie ci permetteranno forse di ritornare su questo argomento.

II.

Istituto di Clinica Medica della R. Università di Roma
SCUOLA DI NEUROPATOLOGIA, diretta dal prof. G. MINGAZZINI

Sulle mioclonie

Studio clinico del Prof. Dott. FERRUCCIO SCHUPFER
Docente di patologia medica, Aiuto di Clinica.

(*Continuazione, vedi fasc. 1 e 2*).

IV. *Casi di paramioclono appartenenti agli spasmi ritmici.*

Altri casi pubblicati come paramioclono sono simili a quelli resi noti fin dal 1880 dal Galvagni (90) come spasmi ritmici localizzati. Il Galvagni infatti riporta molti casi di questi spasmi ritmici, uni- o bilaterali del capo tanto in bambini, quanto in adulti, alcuni in isterici, altri associati a tetania, ad aracnoite, a tumori del cervelletto. Questi spasmi talora si presentavano solo durante la veglia, altre volte continuavano nel sonno, ed in qualche raro caso si avevano solo mentre l'infermo dormiva. Quando lo spasmo era intenso, si diffondeva alle braccia, e perfino alle gambe, e di rado era accompagnato, o preceduto, da emissione di voci.

Interessante, sopratutto, è però la storia di una inferma di 20 anni, in cui si avevano delle contrazioni ritmiche della gamba destra. Questa giovane, con larga eredità nervosa, fu sottoposta all'osservazione di molti anni, per cui la sua storia clinica acquista un valore indiscutibile. In essa il freddo aumentava le contrazioni, le quali guarirono a varie riprese, ora con mezzi interni, ora colla applicazione dell'elettricità, ora colla tenotomia, ora colla nevrectomia, ecc. La malattia però si riprodusse costantemente, e dopo la nevrectomia guarì nel

territorio muscolare innervato dal nervo sezionato, ma comparve in muscoli vicini, e si diffuse anche al braccio.

Anche in questa inferma era lecito sospettare una forma isterica di spasmo ritmico.

Un caso simile a questo fu da noi osservato in una giovane di 22 anni; e volentieri qui lo riportiamo, perchè esso dimostra all'evidenza come anche negli spasmi ritmici si possano avere molti dei caratteri, che si diedero come patognomonici del paramioclono.

Osservazione III. — D. N. E. d'anni 22, da Roma, nubile, donna di casa. I genitori sono viventi: il padre da 10-11 anni soffre di un dolore al capo, che lo tormenta quasi ogni dì, ma ora di notte, ora di giorno: egli ha carattere strano, manìa persecutoria, tendenza al suicidio, che talora ha cercato di mettere in esecuzione. Soffre di allucinazioni visive ed uditive notturne, ed ha sempre il sonno inquieto ed agitato. Non è bevitore. Si ammogliò a 31 anno, dopo aver menato vita libertina. La madre dell'inferma robusta e di aspetto fiorente, ebbe due aborti e tre anni fa fu presa da vomito che si ripetè ogni giorno per un mese e mezzo. In questo periodo ebbe anche convulsioni, durante le quali mordeva chi le era vicino, faceva arco di cerchio, perdeva le orine, ma non faceva bava dalla bocca. Questi accessi si ripetono anche ora, sebbene di rado.

L'inferma è la quinta di sette figli, dei quali due sono morti in tenera età, in seguito a malattie esantematiche, tre sono viventi e sani mentre un altro dell'età di 29 anni di carattere molto irascibile ed attaccabrighe, soffre di movimenti involontarî i quali senza causa apprezzabile comparvero verso l'età di 21 anni e che consistono in bruschi movimenti di flessione del braccio destro, con sollevamento della spalla, o di flessione della gamba destra sul ginocchio con movimento di rotazione dell'arto per cui il piede viene a battere sul polpaccio dell'altro lato, o di un movimento di rotazione del capo verso destra con l'atteggiamento di chi guarda fisso in un dato punto. Questi movimenti si ripetono 30-40 volte durante la giornata, ma non si presentano a gruppi; nè sono accompagnati da ecolalia o da coprolalia.

L'inferma nacque dopo buona gravidanza, ed a termine per parto normale; ma fu allattata artificialmente. All'età di sei mesi ebbe un eczema al cuoio capelluto iniziatosi da febbre e che durò 5-6 mesi. A tre anni, per causa di poco momento, ebbe un grandissimo spavento, e poco dopo ammalò con tosse, febbre continua e diarrea, per cui dovette stare a letto 13 mesi. Non ebbe mai emottisi, ma si alzò molto dimagrita. Fece una cura di olio di fegato di merluzzo, e stette bene fino all'età di 10 anni, quando fu presa da forte nevralgia della metà destra della faccia, con sensazioni dolorose, anche all'orecchio. Guarì in due mesi colla somministrazione di bromuro e valeriana. A dodici anni fu presa da un forte dolore al ginocchio destro, che durò 8-10 giorni; ma che poi di tanto in tanto si ripresentava specie nei periodi mestruali. L'inferma ebbe i mestrui a 13 anni, con forti dolori al meso ed all'ipogastrio, e questi accompagnano le mestruazioni anche ora. A 17 anni ebbe una linfangioite all'ascella sinistra, che guarì con una incisione e con una cura ricostituente. L'inferma non ebbe mai convulsioni, nè si affaticò eccessivamente nel cucire od in altri lavori manuali.

Circa alla presente malattia essa racconta che, verso la metà del luglio scorso, un giorno mentre era intenta a cucire, notò alla mano destra un leggero tremore a piccole scosse cloniche, frequenti, ritmiche, che durò circa 15 minuti. Dopo un'ora esso ricomparve, ebbe la stessa durata ed i medesimi caratteri. Il giorno appresso si ripresentò, ma più forte ed il terzo giorno si diffuse anche all'avambraccio, con scosse ampie di flessione ed estensione dell'avambraccio e della mano. Fu sottoposta ad una cura di bromuri, bagni caldi e scosse elettriche, e, sebbene non fosse molto costante nella cura, pure dopo un mese il tremore cessò. Stette poi discretamente bene fino al 23 dicembre, sebbene ogni tanto, per cause psichiche, il tremore in modo fugace si ripresentasse. Il 23 dicembre,

senza cause apprezzabili, fu presa da scosse cloniche a carico dell'arto superiore destro, e specialmente dell'articolazione della spalla, con movimenti di abduzione e di adduzione, e con qualche scossa anche all'arto inferiore destro, ma meno intensa. Per questi disturbi fece ricorso all'Ospedale di S. Giovanni, dove entrò il 28 dicembre.

Esame obbiettivo fatto il 5 gennaio. Inferma di costituzione scheletrica regolare, masse muscolari discretamente sviluppate, mucose rosee. Qualche piccolo ganglio dolente si palpa nelle regioni sottomascellari. Cranio ricoperto di capelli abbondanti, neri, crespi. Fronte ampia, occhi grandi scuri, con alone bluastro. Naso di forma schiacciata, dilatato alla base. Zigomi sporgenti. Labbro superiore tumido, grosso, rivolto in fuori. Dentatura sana. Orecchi impiantati normalmente. Collo rotondo; torace ampio, con notevole sviluppo delle mammelle.

Organi respiratori. I polmoni si trovano da ambo i lati nei confini fisiologici. Il suono polmonare è dovunque normale, l'ascoltazione fa sentire murmure vescicolare fisiologico.

Cuore. La punta batte al 5° spazio intercostale, un po' all'interno della linea emiclaveare. Nulla di notevole alla percussione ed all'ascoltazione.

Addome di forma regolare, trattabile, indolente, con pareti piuttosto flaccide. Fegato e milza nei confini normali. Lo stomaco non è dilatato.

L'orina per qualità e quantità si mostra normale.

Sistema nervoso. Cranio di forma regolare indolente alla pressione. Nulla si nota a carico dei muscoli innervati dal facciale superiore ed inferiore, nè allo stato di riposo, nè durante i movimenti. La lingua viene protesa bene, ed i suoi movimenti sono normali, sebbene essa sia animata da un tremore fascicolare abbastanza evidente. I movimenti dei bulbi sono normali, tanto nella visione monoculare, quanto in quella binoculare.

Arti superiori. Nel momento in cui si eseguisce l'esame obbiettivo non si notano fatti speciali nella posizione degli arti, nello stato di riposo. Non si avvertono scosse di alcun genere, nè alterazioni del colorito della cute, nè della temperatura locale. Il tono muscolare è normale da ambo i lati, le masse muscolari ugualmente sviluppate, e senza traccie di atrofia. I movimenti attivi, anche quelli più fini, sono normali e completi da ambo i lati, e non sono accompagnati da tremori. I movimenti passivi non presentano resistenza anormale, nè provocano tremori o scosse, che non si osservano neanche facendo estendere le mani in posizione di chi giura. Ottimo il senso muscolare ed il senso di posizione degli arti. La forza muscolare è integra, forse un po' maggiore a destra, come accade fisiologicamente. Alla mano destra il dinamometro segna 20 kg., a sinistra 15 kg. e mezzo.

Arti inferiori. Nulla di speciale nel loro atteggiamento, solo il piede destro è un po' più in flessione dorsale, che non il sinistro. I movimenti attivi e passivi, e la forza muscolare sono normali. Non esistono tremori, nè allo stato di riposo, nè durante i movimenti attivi e passivi. Il senso muscolare e l'andatura è normale. La reazione elettrica dei vari muscoli e nervi è normale tanto per la corrente faradica, quanto per quella galvanica; però l'eccitabilità elettrica è maggiore sui muscoli dell'avambraccio destro, che su quelli di sinistra. Nulla a carico dei muscoli del tronco e del collo.

Riflessi. La reazione pupillare è ottima tanto alla luce, quanto all'accomodazione. Cercando di determinare i riflessi tendinei dell'arto superiore destro si provocano delle scosse cloniche, ritmiche, che saranno descritte più tardi. I riflessi tendinei però degli arti superiori non si provocano, nè da un lato nè dall'altro. Il riflesso patellare è un po' più vivace a sinistra che a destra: manca il clono del piede. I riflessi addominali sono vivaci, molto vivo è quello plantare, il riflesso del Baginski si provoca a sinistra, ma non a destra.

Sensibilità. La tattile è dovunque bene conservata, e così pure quella dolorifica. Sebbene l'inferma asserisca di non sentire dolore straordinario alle comuni punture, pure ognuna di esse provoca un vivo movimento a carico di tutte le sezioni dell'arto superiore destro; movimento che si ripete anche dopo cessato

lo stimolo, sotto forma di scosse rapide, ampie, regolari. Queste scosse si determinano qualunque sia il punto dove si pratica la puntura. Pungendo l'arti inferiore destro talora, oltre alle scosse dell'arto superiore destro, se ne osserva qualcuna rapida e poco ampia nell'arto inferiore stesso. La sensibilità termica è normale, però l'applicazione del caldo provoca talora le scosse suddescritte.

Sensi specifici. L'odorato, il gusto e l'udito sono normali, e così pure il potere visivo e la percezione dei colori Il campo visivo per il bianco è normale, eccetto un lieve restringimento dal lato esterno. Molto ampi i campi visivi del rosso e del verde.

Non si notano zone isterogene in alcuna parte del corpo. L'inferma è di intelligenza molto pronta, di umore piuttosto vivace e non soffre di eccessiva emottività.

29 dicembre. L'avambraccio destro stamane è tenuto semiflesso sul braccio ed accostato al torace. È in preda a contrazioni cloniche, ritmiche, con movimenti di supinazione e pronazione, ed accompagnate talora da lieve sollevamento della spalla omonima. La mano non presenta atteggiamenti speciali, ed è scossa passivamente. Se la malata fa dei fini movimenti coll'altra mano. o se la sua attenzione viene distratta, le scosse cloniche scompaiono per qualche minuto, od anche per mezz'ora. Se, mentre esse si producono, si invita l'inferma ad afferrare un oggetto le scosse cessano, e sono sostituite da un fine tremore ritmico, e molto più rapido che non le scosse stesse. Quando mancano le scosse cloniche non si ha neanche il tremore. Il loro numero è di circa 60 per 1'. Talora si notano anche scosse che producono movimenti di adduzione e di abduzione dell'avambraccio.

31 dicembre Questa mane, invece di scosse del braccio e della spalla, si avverte un tremore grossolano, ritmico dell'avambraccio e della mano destra, con movimento incompleto di pronazione e supinazione. Questo tremore ogni tanto cessa e l'inferma può compiere qualunque movimento, senza che si presenti quel fine tremore notato i giorni scorsi Con uno sforzo della volontà la malata può far cessare il tremore ma solo per qualche secondo, e contraendo fortemente i muscoli del braccio. Se, nei momenti in cui il tremore è cessato, si suggestiona l'inferma, dicendole che esso deve ricomparire, esso si ripresenta. Parimente lo si può far cessare colla suggestione.

Nei giorni 1-2 gennaio le scosse cloniche ed il tremore, in seguito alla somministrazione di un infuso di legno quassio (a scopo suggestivo), cessarono quasi completamente: l'inferma però si lagnava di una certa dolenza alla faccia esterna del terzo inferiore del braccio. Però se, mentre il tremore non esiste, si solleva l'avambraccio per modo che la mano penda flaccida, e si percuote ripetutamente sui tendini del tricipite brachiale, dell'ulnare e del radiale, si vede, dopo non molto, comparire una oscillazione della mano, non molto ampia, la quale talora è più frequente, talora meno, e talora addirittura si arresta. La mano acquista così un movimento a guisa di pendolo. Se, dopo cessate le oscillazioni, si applica sul dorso dell'avambraccio un pezzo di ghiaccio, le oscillazioni ricompaiono, prima deboli, poi gradatamente più forti, ma si arrestano quando l'inferma stringe il pugno. Cessata l'azione del freddo divengono meno frequenti, ma più ampie, e talora assumono il carattere di vera contrazione elettrica; dopo non molto cessano completamente. Nel punto in cui si percuotono i tendini, od in cui si applica il ghiaccio si nota subito un forte arrossamento della cute.

Applicando un pezzo di ghiaccio sul dorso dell'altro avambraccio non si nota nulla a carico di questo o di quello di destra; lo stesso dicasi per l'applicazione del ghiaccio sulla regione anteriore della coscia.

3 gennaio. L'arto superiore destro è completamente immobile, però facendo il massaggio dei muscoli dell'avambraccio dopo 1-2 minuti si vede comparire un fine tremore della mano, e talora qualche scossa più ampia e rapida. Pungendo l'arto, il movimento diventa più disordinato; il tremore cessa e si vedono invece oscillazioni più ampie, scosse cloniche e movimenti coreiformi, che colpiscono anche il braccio e la spalla. Sospendendo lo stimolo dolorifico, il movimento

riprende la forma di tremore e dopo poco cessa. Applicando l'elettrode negativo sul nervo ulnare del braccio destro ed il positivo al dorso, si provoca immediatamente un tremore della mano destra, che impedisce l'esame elettrico ed a cui si associano anche vere scosse cloniche. Anche durante l'esame elettrico del braccio sinistro si produce qualche scossa dell'avambraccio e della mano destra. Proseguendo nell'esame elettrico, nonostante le clonie, queste dopo un po' di tempo non si produssero più, tanto che le reazioni muscolari si poterono eseguire con molta esattezza. Finito l'esame elettrico, si fece una forte faradizzazione, e poi una forte galvanizzazione di tutti i muscoli dell'arto superiore destro, senza che si provocassero nè tremori nè clonie.

4 gennaio. Ieri dopo la seduta elettrica l'inferma avvertì prima un tremore, poi delle scosse cloniche di diversa ampiezza a carico dell'arto superiore destro, le quali si protrassero per circa tre ore. Stamane è ricominciato il tremore, prima leggero, poi più accentuato, con scosse cloniche e movimenti lievi di flessione ed estensione della mano e talora anche di supinazione e pronazione. Invitando l'inferma a scrivere, il tremore cessa e la scrittura appare identica a quella che si ottiene quando la malata non ha il tremore.

5 gennaio Questa notte ogni tanto si risvegliava perchè agitata da sogni terrifici. Le pareva di vedere delle persone, ora molto alte, ora molto piccole, dall'aspetto spaventoso, che la minacciavano e cercavano di percuoterla e inseguirla. Qualche volta le pareva di sentire delle parole di minaccia. Essa afferma che talora le succede di avere queste allucinazioni anche quando è in dormiveglia, mentre cioè vede e distingue esattamente anche le cose reali che succedono intorno a lei. P. e. ieri mattina le sembrò di vedere entrare in corsia un uomo altissimo, dai capelli bianchi, che camminava verso uno dei letti della corsia, e poi scomparve. L'inferma si accorge però che queste sono allucinazioni.

Dal 5 all'11 gennaio continuò a prendere l'infuso di legno quassio: ebbe spesso diarrea; ma ciononostante le scosse ed i tremori non si ripeterono. L'11 gennaio, percuotendo sui tendini del tricipite brachiale, dell'ulnare e del radiale del braccio destro, si provocava solo qualche leggera scossa clonica, ma di brevissima durata, con movimento di supinazione. Il massaggio delle masse muscolari e l'applicazione del ghiaccio sull'avambraccio destro, non provocarono alcun tremore.

19 gennaio. L'inferma, che l'11 gennaio era uscita dall'ospedale, il 14 detto mese, in seguito ad un patema d'animo, fu ripresa dal tremore dell'arto superiore destro, cogli stessi caratteri di prima. Ieri mattina poi avvertì forte cefalea, e sulla sera fu assalita da un tremore molto accentuato del capo, tanto che allarmata fece ritorno all'ospedale. Al suo ingresso nulla si notava a carico del braccio destro; invece, tanto se l'inferma era seduta, quanto se teneva la testa appoggiata sui cuscini, si vedeva il capo scosso da oscillazioni piuttosto ampie, che producevano un movimento di rotazione del capo sul collo, come se l'inferma guardasse in alto, ora verso destra, ora verso sinistra. Talora invece si avevano solo scosse oscillatorie laterali, o dall'avanti all'indietro. Ai movimenti del capo si accompagnavano anche movimenti dei globi oculari, sicchè le oscillazioni prendevano l'aspetto di movimenti destinati ad uno scopo. I movimenti variavano per ampiezza, per frequenza e per rapidità; ma erano sempre ritmici, a carattere oscillatorio, mai a scatti bruschi. Se l'inferma cercava colla volontà di tener fermo il capo, non vi riesciva che per poco tempo ed incompletamente. Non si avvertivano contrazioni cloniche, nè tremori di alcuna guisa a carico dei muscoli della faccia, o degli arti. I movimenti della testa assumevano talora atteggiamenti passionali, e si accentuavano quando l'inferma era osservata attentamente, o se si cercava colla mano di tener il capo immobile. Verso sera per poco tempo ricomparve il tremore del braccio.

20 gennaio. L'inferma dormì poco essendo molestata dalle scosse del capo. Stamani colla percussione dei tendini, col massaggio, ecc., si può far ricomparire molto vivo il tremore del braccio destro, e le scosse cloniche; però il fenomeno cessa appena cessa lo stimolo. Percuotendo il braccio sinistro si risvegliano le scosse a destra e si accentua l'oscillazione del capo. Percuotendo i

muscoli del collo e della nuca si esagera molto l'oscillazione del capo; ma essa non si estende all'arto superiore.

In seguito alla somministrazione delle pillole del Beard le oscillazioni cessarono, ed il 28 gennaio, giorno in cui uscì dall'ospedale, le scosse non si potevano provocare neanche colla percussione dei muscoli e dei tendini.

Da informazioni assunte poi risulta che l'inferma ebbe varie recidive; ma che sempre guarì in pochi giorni, e con mezzi svariatissimi.

In questo caso avevamo adunque delle contrazioni brusche, simili a quelle elettriche, le quali colpivano una metà del corpo, aumentavano d'intensità, o si esageravano, coll'applicazione del freddo, col massaggio, coll'elettricità; cessavano invece nel sonno, e nei movimenti volontarii, erano dominate dalla volontà, avevano una frequenza di circa 60 a minuto, non si associavano a diminuzione della forza muscolare, nè ad atrofia, nè ad incoordinazione, nè ad alterazione della reazione elettrica, nè a disturbi vasomotori, o della sensibilità, o dello stato psichico.

Ciò che però fa sospettare l'origine isterica, nonostante la mancanza di vere stigmate, è la ritmicità delle scosse, il loro comportamento rispetto alla corrente elettrica, la quale ora le aumentava, ora invece le faceva cessare, la eredità nervosa ed isterica dell'inferma, il fatto che un fratello aveva un'affezione simile alla sua, la mancanza di aumento dei riflessi tendinei dal lato che era sede dei movimenti abnormi, ed infine i sogni terrifici che aveva, le allucinazioni nella dormiveglia, e l'efficacia di una cura suggestiva. Vero è che l'inferma dopo non molto ricadde; ma in questa recidiva la sede delle scosse era cambiata: dalle braccia era passata ai muscoli del collo, ed i movimenti, pur essendo ritmici, avevano la tendenza ad esser coordinati ad uno scopo (guardare in alto, o di lato, con atteggiamento talora passionale). Inoltre le contrazioni talora si risvegliavano col massaggio del braccio opposto. Qualcuno al primo esame, sentendo che la malattia si era iniziata mentre l'inferma cuciva, avrebbe potuto pensare ad una nevrosi professionale; ma essa si esclude facilmente perchè l'inferma non fece mai lavori manuali eccessivi, e perchè le scosse colpivano anche l'arto inferiore, ed in seguito si localizzarono ai muscoli del collo.

Anche le seguenti nostre osservazioni appartengono a questa categoria: le riportiamo per la rarità della forma dello spasmo.

Osservazione IV. — N. N. d'anni 45, da Terracina. Soffrì varie volte di calcolosi renale, albuminuria ed accessi uremici, e più di una volta di emiplegia isterica sinistra.

Nell'autunno 1899 cominciò ad avvertire che talvolta la mandibola veniva spinta in avanti, ed urtata contro il mascellare superiore. Peraltro l'inferma non vi pose mente. Nel novembre 1899 fu colta da febbre, dolore alla regione renale ed emise vari calcoli renali dal retto (perinefrite suppurativa, con apertura nel colon). La febbre cessò, i sintomi renali scomparvero; ma da allora in poi i disturbi a carico della mandibola cominciarono a rendersi più violenti. Le contrazioni di essa si fecero più forti e più frequenti, tanto che si spezzò la corona di due molari: si mordeva spessissimo la bocca, fino a farsi uscire del sangue: non riusciva a parlare: il masticare e l'inghiottire erano quasi impossibili.

Esame obbiettivo 18 febbraio 1900. Notevole ipertrofia di cuore. Emiastenia all'arto superiore ed inferiore sinistro. Emiipoestesia sensitivo-sensoriale sinistra (l'analgesia era specialmente evidente sulla metà sinistra della lingua e sulle

due guancie). L'inferma, ora nella sera, ora nella notte, ora nel mattino, ora tutto il giorno, è tormentata da scosse cloniche della mandibola, la quale a preferenza ha la tendenza a portarsi in avanti, per modo che il margine dei denti della mandibola sporge avanti a quello dei denti superiori. La lingua spesso segue il movimento della mandibola, e si trova così chiusa e compressa fra le arcate dentarie. Il mangiare, il parlare, i cambiamenti di temperatura aumentano questi disturbi. Spesso nella notte si desta colla lingua morsa. Talora le pare che i denti siano intormentiti, o che la lingua sia di stoppa. Talora un dolore sordo colpisce le articolazioni temporo-mascellari. La resistenza elettrica (galvanica) è molto diminuita sulla gota sinistra.

Fu curata per un mese con applicazioni faradiche e galvaniche (pennellazioni lungo la metà sinistra della lingua e della mucosa della gota: anode alle articolazioni mandibolari). L'ipoestesia quasi scomparve sulla lingua e sulla gota, le scosse diminuirono in forza ed in frequenza, la deglutizione divenne normale; e ritornò il senso di posizione della lingua.

Qui i sintomi dell'isteria sono molto più chiari che nell'osservazione precedente.

Osservazione V. — G. N. d'anni 51, da Chiusi. A 30 anni ebbe la sifilide, di cui si curò sempre. Alcuni anni or sono fu colpito da afasia a carattere isterico. Nel maggio 1897, senza causa apparente, si accorse di un certo stringimento alla gola, costituito da ritmiche contrazioni del laringe, le quali lo obbligavano talora nel parlare ad esercitare uno sforzo maggiore per proferire le parole. Non ha altri disturbi. Dopo un anno tali disturbi ancora continuavano.

Esame obbiettivo (5 maggio 1898). Nulla a carico dei movimenti attivi e passivi degli arti, del tronco e della faccia. Normali i riflessi, gli sfinteri, la sensibilità generale ed i sensi specifici Ottima la deglutizione. L'unica anormalità è che il palato molle e l'ugola vengono ritmicamente animate da scosse cloniche, che sollevano il palato e l'ugola: la metà destra sembra scossa con maggior energia di quella sinistra, e sincronamente alle scosse del palato si vede e si sente sollevarsi ed abbassare il laringe, e contrarsi anche il faringe. Non si può sapere se tali scosse cessino nel sonno. Il numero delle scosse è di due ad ogni battito di polso (circa 140 al minuto).

Anche in questo caso adunque si trattava di un isterico, e quindi, pur non volendo affermare che tutti gli spasmi clonici ritmici siano di tale natura, non farà meraviglia se nei casi seguenti, pubblicati da alcuni autori sotto il nome di paramioclono, gli spasmi ritmici, o generali, o parziali, si trovino molte volte associati ai sintomi dell'isteria.

Nel secondo caso del Silvestrini (39), si aveva un tremolio ritmico degli arti, che provocava movimenti di supinazione, di pronazione, di flessione e di estensione; ma che non si esagerava colla applicazione del freddo, e non era accompagnato da esagerazione dei riflessi.

Nella seconda inferma del **Feinberg** (68), si avevano accessi preceduti da cefalea e capogiro, in cui il capo veniva ritmicamente rotato da un lato e dall'altro, e talora accessi clonici, ritmici limitati ai due sternocleidomastoidei. Gli accessi venivano ogni 4-7 giorni; ed esisteva iperestesia sulla III e IV vertebra dorsale.

Anche nel terzo infermo del Feinberg (68), in seguito ad un trauma, si ebbe depressione psichica e contrazioni cloniche ritmiche dei muscoli delle estremità superiori; ma più forti a destra. Si ebbe poi transitoria afasia, ed alternative di apatia e di furore.

V. *Mioclonie sintomatiche di lesioni grossolane cerebro-spinali.*

In altri casi la mioclonia è sintomatica di lesioni anatomiche del sistema nervoso centrale. Già il Murri (89), nel 1899, ne pubblicò due casi con autopsia, ed anche noi avemmo occasione di confermare il fatto come risulta dai casi qui sotto riportati.

Osservazione VI. S. A., d'anni 70, insegnante Scarsa eredità nervosa. Nel 1855 ebbe il colera, nel 1879 una polmonite e poi febbri malariche. Non ebbe sifilide, ned è bevitore. Quanto alla presente malattia, egli racconta che nel 1893 in seguito ad una impressione dolorosa fu colpito, ma senza perdita di coscienza, da emiplegia totale sinistra, accompagnata da difficoltà nel parlare, da vertigine, da formicolìo degli arti paralizzati. Da allora in poi notò anche strabismo divergente sinistro con diplopia, e pare anche diminuzione di tutti i sensi specifici di sinistra. Con ioduro di potassio ed applicazioni elettriche migliorò per modo che dopo 5-6 mesi non aveva che una certa debolezza e pesantezza agli arti di sinistra. Nel 1894 avvertì un dolore alla porzione lombare e dorsale del rachide e debolezza agli arti di destra; il formicolìo si generalizzò, la paresi sinistra si fece più grave, ebbe cefalea intermittente, dolori agli arti, tremori generalizzati, crampi dolorosi, senso di cintura all'addome, disturbi intestinali, visivi e della minzione, per cui rimase a lungo a letto. In questi ultimi due anni migliorò alquanto; scomparvero lo strabismo, le cefalee, il nistagmo, i disturbi della minzione e la debolezza motoria. Talora ha la sensazione di camminare su un tappeto.

Esame obbiettivo, 22 giugno 1898. Ottimi i movimenti dei bulbi oculari. Nell'atto di digrignare i denti si notano facili tremori fibrillari nei muscoli del labbro superiore. L'infermo protende la lingua in modo incompleto, e la pronuncia delle consonanti, specie delle labiali, si effettua con poca energia, cosicchè la parola talora è inintelligibile. I movimenti del collo sono liberi, ma l'infermo nel compierli avverte dolore alla nuca.

Arti superiori. Non presentano disturbi trofici, nè posizioni abnormi. Ottimi e liberissimi i movimenti passivi; quelli attivi sono tutti possibili e completi. Nelle mani estese in posizione di chi giura si notano tremori vibratorî di tutte le dita associati ad un tremito oscillatorio delle mani, massime a sinistra. La forza muscolare è scarsissima in tutto l'arto superiore sinistro, bene conservata a destra. D'ambo i lati si nota un tremore intenzionale non molto grave e che a detta dell'infermo cambia secondo i giorni.

Arti inferiori. I muscoli della coscia destra sono animati da contrazioni cloniche, fugaci, che sopravvengono ad intervalli. I movimenti attivi lenti ed a tratti, specie a sinistra. L'estensione della gamba si compie in modo completo e rapido, mentre la flessione è incompleta e si esegue a tratti. Limitatissimi movimenti dei piedi, specie a sinistra. Il sollevare gli arti estesi al disopra del letto non riesce che in parte. Gli arti inferiori del resto non presentano atteggiamenti speciali, nè atrofie; si nota solo che gli alluci, specie quello di sinistra, sono ruotati all'esterno.

Deambulazione. L'infermo cammina guardando sempre per terra, e sollevando poco i piedi, talvolta allarga le gambe più dell'ordinario, talvolta porta il calcagno dinanzi la punta dell'altro. Ad occhi chiusi l'andatura è molto più incerta, egli cerca di allargare il piano di sostegno, mentre i disturbi accennati diventano più evidenti. Il sintomo del Romberg si ha anche ad occhi aperti. Riflessi rotulei abbastanza vivaci, specie a sinistra; mancano i riflessi tendinei degli arti superiori. L'infermo ha senso di freddo agli arti inferiori, specie a sinistra, senso di cintura, formicolio ai piedi e dolori alle ginocchia ed ai malleoli di ambo i lati. Sensibilità nelle sue varie forme diminuita, anche nelle mucose, specie a sinistra. Mancano i riflessi plantari e cremasterici; quelli epigastrici ed addominali esistono solo a destra. Le pupille sono ristrette, uguali, e reagiscono bene alla luce.

Il senso muscolare è grossolanamente alterato, tanto negli arti superiori, quanto in quelli inferiori, ma specialmente a sinistra; lo stesso dicasi del senso di posizione degli arti.

L'infermo distingue gli oggetti abbastanza bene coll'occhio destro; invece con quello sinistro li vede annebbiati e non distingue bene i colori.

L'odorato e l'udito sono completamente aboliti a sinistra.

Il S. riesce con difficoltà a trattenere l'orina. Periodi di stipsi si alternano con periodi di diarrea.

All'esame dell'orina non si rinviene nè albumina, nè zuccaro.

Osservazione VII. — R. N. d'anni 47, ammogliato, fornaio.

Non si riscontra eredità sifilitica o tubercolare. La madre morì di una malattia nervosa che l'infermo non sa precisare. Il R. N. rimase al paese natio fino al 1870, esercitando il mestiere di canepino; nel 70 si trasferì a Roma, dove prima fece il cascherino, poi l'orzarolo. Nel 1885 andò in America, dove fece ora il manuale, ora il cuoco. Nel 1889 ritornò a Roma dove fece il servitore. Da 7 anni è all'ospedale.

Il R. abitualmente non è bevitore, solo alla festa qualche volta si ubbriaca. A 30 anni ebbe una blenorragia, che guarì spontaneamente, poi non ebbe altre malattie veneree. La moglie non ebbe aborti, però dei due figli che ebbe da essa, uno è vivo e sano, ma l'altro morì a 17 mesi, non si sa di quale malattia.

Il R. da bambino ebbe il morbillo, poi nel 1879, sollevando una balla di canape molto pesante, provò un dolore molto forte alla regione lombare del rachide, che durò oltre 10 anni. Nel 1885, nello sbarcare dalla nave che lo aveva portato in America, si accorse, nel passare su una tavola stretta, che le sue gambe oscillavano, tanto che per non cadere dovette ricorrere ai suoi compagni. Durante la sua permanenza in America avvertì sempre debolezza in tutta la persona; ma specialmente alle gambe, per cui dopo quattro anni decise di ritornare in Europa.

Questa debolezza non era allora accompagnata da tremori; invece continuamente lo molestava il dolore lombare, il quale però diminuiva, sebbene non scomparisse colla applicazione di carte senapate e colle frizioni di spirito canforato. (Nel 1895 però aveva detto che la sua infermità era cominciata nel 1885 improvvisamente con tremore alle gambe, che per quattro anni rimase stazionario, e che non era associato a debolezza, la quale sarebbe insorta nel 1891).

Tornato a Roma entrò all'ospedale per curarsi della debolezza estrema, del dolore alla regione dorsale e di un lieve tremore che nel frattempo era comparso agli arti inferiori. Dopo 39 giorni uscì dall'ospedale leggermente migliorato; ma poco dopo essendosi ripresentati i disturbi sopradescritti, uniti ad un certo inceppamento della parola, ricorse di nuovo all'ospedale (marzo 1892), dove tutt'ora si trova.

Nel 1892 il suo incedere era un po' barcollante; ma ancora poteva camminare senza bastone. Un anno dopo la difficoltà nel camminare si fece più forte, cosicchè dovette ricorrere all'uso del bastone. Anche i tremori e la difficoltà nel parlare si aggravarono, e da circa un anno scomparve anche la potenza genitale. Da quattro mesi cessò il dolore alla spina dorsale, e da tre mesi non può più levarsi dal letto a causa di un tremore che scuote tutto il tronco anche quando è a letto. Non ebbe mai disturbi della minzione, nè della defecazione, nè della sensibilità generale, nè della vista. Dal 1880 circa avvertì una lieve diminuzione dell'udito dal lato sinistro.

Esame obbiettivo del 20 novembre 1895. Normali i movimenti dei bulbi oculari. Paresi del facciale inferiore sinistro. Nei movimenti forzati dei facciali si notano tremori fibrillari non molto diffusi.

Facendo stendere le mani in posizione di chi giura, vi sono nell'arto superiore destro grossolane oscillazioni in direzione verticale, meno evidenti a sinistra. Non vi è diminuzione della forza muscolare dei quattro arti. Non tremore intenzionale; solo nell'afferrare un oggetto l'atto è compiuto descrivendo coll'arto un arco di cerchio, che non corrisponde subito allo scopo. *Esistono contrazioni*

fibrillari alla coscia, specie lungo le masse muscolari del lato interno, le quali non provocano effetto locomotore e si esagerano coll'applicazione del freddo, col massaggio, ecc. Minzione difficile.

Riflesso pupillare pronto alla luce, abolito all'accomodazione. Mancanti i riflessi profondi (degli arti superiori ed i rotulei). Riflessi epigastrico, addominale e cremasterico più vivi a destra.

Sensibilità tattile ben conservata, discretamente la dolorifica e la termica.

Senso di luogo bene conservato, e così pure quello di posizione delle membra.

Visus normale.

Udito abolito a sinistra per malattia avuta nel 1880.

Parola allungata, e tra le singole sillabe intercede uno spazio maggiore dell'ordinario.

Esame obbiettivo del 24 agosto 1897. Nell'esplorazione binoculare i movimenti dei globi oculari sono ben conservati, tanto all'interno quanto all'esterno: invece riesce impossibile all'infermo di sollevare gli occhi. L'abbassamento dei bulbi oculari non riesce senza che contemporaneamente si abbassi anche la palpebra. Gli stessi disturbi si notano nell'esplorazione monoculare. Ottimi i movimenti del facciale. Nel digrignare i denti insorgono tremori diffusi ad ambedue le labbra.

Arti superiori. Movimenti attivi e passivi ottimi.

Nell'atto di chi giura si vedono delle scosse oscillatorie, che colpiscono ambedue gli arti. Bene conservata la forza muscolare da ambo i lati. Nei movimenti l'infermo non afferra con speditezza gli oggetti; ma non vi è vero tremore. Non vi è atrofia.

Arti inferiori. Non vi è atrofia. Movimenti passivi ottimi e completi. Notevolmente diminuita la forza muscolare da ambo i lati.

Deambulazione. Impossibile la stazione eretta perchè l'infermo vien preso tosto da scosse oscillatorie. Egli cammina a gambe divaricate, cogli arti tesi, a piccoli passi. Oscilla da un lato e dall'altro, e le oscillazioni aumentano quando egli gira intorno al suo asse.

Talora ha difficoltà nella minzione.

Riflessi: I tendinei superiori mancano, e così pure i patellari. Pupille disuguali, la destra più piccola della sinistra; ambedue reagiscono prontamente alla luce.

Sensibilità tattile, termica e dolorifica ben conservata.

Nell'ingiungere all'infermo di toccarsi il naso coll'indice si vede l'indice invaso, specie a sinistra, da un movimento oscillatorio che va aumentando e rende difficile l'eseguire il movimento ingiunto.

Visus. Il verde ed il rosso sono bene riconosciuti, non ha avvertito scotomi. La vista, a dire dell'infermo, è ben conservata da ambo i lati. All'esame oftalmoscopico si trova nell'O. S. atrofia grigia, arterie sottili, vene turgide; nell'O. D. lo stesso processo, ma meno avanzato.

Udito. Abolito completamente a sinistra (fin dal 1880), a destra avverte l'orologio a circa 15 centimetri.

Odorato. Ben conservato da ambo i lati.

Linguaggio. L'infermo tende spesso a distaccare le sillabe, talora le elide, sicchè la parola non viene correttamente pronunciata.

L'infermo ha una fisonomia che mai si modifica, e nel complesso fa l'effetto di un amaurotico.

Esame obbiettivo. — 5 dicembre 1899. Costituzione scheletrica regolare, masse muscolari assottigliate, pannicolo adiposo scarsissimo. La cute non presenta nulla di notevole all'ispezione, il sistema ganglionare linfatico è un po' ingorgato: la massima grandezza dei gangli è all'inguine, dove raggiungono il volume di un fagiuolo. Non esistono esostasi. Capelli pulverulenti, ma resistenti alla trazione. Funzioni gastro-intestinali normali. Arterie temporali serpiginose e dure, così pure le altre arterie periferiche. Cuore non ipertrofico. Toni deboli.

Esame del sistema nervoso. — I movimenti dei bulbi oculari si compiono lentamente, tanto a visione binoculare, quanto a visione monoculare. Il loro movimento in alto è alquanto incompleto. Non si ha nistagmo. Nello stato di riposo le rughe sulla fronte a sinistra sono un po' più appianate che a destra, e l'angolo buccale sinistro un po' più abbassato. Talora si notano delle *contrazioni cloniche che comprendono ora tutto il muscolo, ora i singoli fascetti di esso.* Parimente si hanno *contrazioni cloniche dell'elevatore delle palpebre o del massetere.* Nei movimenti volontarî si nota che il facciale superiore ed inferiore di sinistra sono alquanto ipotonici. Durante l'atto del digrignare i denti, o del corrugare la fronte, si notano delle contrazioni cloniche a carico dell'orbicolare delle labbra, o dell'orbicolare delle palpebre, o dell'elevatore dell'angolo della bocca. Queste contrazioni sono specialmente marcate a sinistra.

Integri i movimenti della mandibola.

La lingua si protende con facilità, e non dimostra deviazione da alcun lato; però è in preda a *forti contrazioni fibrillari.* L'ugola non è deviata e si solleva normalmente durante la fonazione. La motilità del capo sul collo è possibile da tutti i lati. Il tronco, anche in posizione supina di riposo sul letto, è spesso animato da *movimenti ondulatorî ritmici* a mo' di pendolo, i quali si destano o si esagerano ogni volta che l'infermo compie dei movimenti cogli arti, od anche quando agli arti si imprimono movimenti passivi. Invitando l'infermo a porsi a sedere sul letto, egli riesce a compiere questo movimento mercè l'aiuto degli arti superiori, che è costretto a mantenere fortemente puntellati sul letto per tutto il tempo che rimane seduto. In tale posizione i movimenti oscillatorî suddescritti si esagerano al massimo grado. I muscoli retti addominali sono contratti.

Arti superiori. — In posizione normale gli avambracci sono flessi sul braccio, e le mani appoggiate sul petto; la spalla sinistra allo stato di riposo, anche quando gli arti superiori appoggiano sul letto, è animata da *contrazioni ritmiche e successive* che la fanno innalzare ed abbassare. Gli altri segmenti dell'arto partecipano a queste scosse solo passivamente. I movimenti attivi sono tutti possibili, tanto quelli di elevazione, quanto quelli di flessione, di supinazione e di pronazione. Essi però si compiono a tratti, e con oscillazioni ritmiche sincrone a quelle del tronco; e nel compierli l'infermo presto si stanca. I piccoli movimenti delle dita sono tutti possibili, ma vengono compiuti con incertezza; spesso l'infermo salta l'uno o l'altro dito, o addirittura dal primo passa all'ultimo.

Invitando l'infermo a toccarsi i due indici, egli, anche ad occhi aperti, riesce a compiere il movimento solo incompletamente, e dopo larghe oscillazioni ed incertezze. Lo stesso accade quando lo si invita a toccarsi coll'indice la punta del naso. Invitandolo a prendere un bicchier d'acqua, l'arto entra in oscillazioni ritmiche, che si fanno più ampie e più frequenti quanto più la mano si avvicina al bicchiere, e che persistono anche dopo averlo afferrato, tanto che il R. è incapace di tenerlo senza rovesciarlo. Invitando l'infermo a porre le mani in posizione di chi giura, si vede che gli arti superiori vengono animati da oscillazioni ritmiche piuttosto ampie, che scuotono tutto l'arto e che sono sincrone coi movimenti pendulari del corpo. I movimenti passivi si compiono tutti senza ostacolo.

La forza muscolare è poco conservata, specie a sinistra; il dinamometro segna a destra 10-15 kg., a sinistra 5 kg.

Arti inferiori. — Allo stato di riposo il piede è in flessione plantare esagerata e le dita estese sul dorso del piede. I movimenti passivi si compiono tutti senza difficoltà e senza resistenza: quelli attivi sono incompleti, tanto quelli di elevazione dell'arto esteso, quanto quelli di abduzione e di adduzione, ed in questi movimenti l'arto è animato da scosse che lo fanno oscillare a destra ed a sinistra, e che impediscono l'esecuzione rapida del movimento stesso. Invitando l'infermo a portare un tallone sul ginocchio dell'altro arto, il movimento si esegue imperfettamente, con larghe oscillazioni: non vi è però differenza tanto se il malato tiene gli occhi aperti, quanto se li tiene chiusi.

La forza muscolare degli arti inferiori è discretamente conservata, e pare uguale dai due lati.

I vari muscoli del tronco, ma specialmente quelli della coscia (quadricipite e sartorio), e talvolta anche quelli addominali, mostrano di tratto in tratto delle *contrazioni cloniche, ritmiche, rapidamente succedentisi, che interessano il muscolo in toto, senza provocare però movimento, nè spostamento, p. e., delle singole sezioni dell'arto.*

Talvolta poi è dato di osservare nei descritti muscoli, ma segnatamente nel gran pettorale, delle *contrazioni di singoli fascetti muscolari.* Le quali talora si destano spontaneamente, ma più facilmente si provocano ogni volta che l'infermo compie dei movimenti, oppure con stimoli meccanici, dolorifici, ecc.; p. e. pungendo superficialmente la cute della coscia, i muscoli anteriori di essa entrano in contrazione tonica per la durata di 6″-10″, e poi vengono animati per qualche altro tempo da piccole scosse cloniche.

La stazione eretta e la deambulazione non sono possibili, senza che l'infermo sia validamente sostenuto. Nel camminare l'infermo solleva fortemente le gambe dal suolo, e le getta in terra battendo col tallone; non le getta però mai dai lati, nè le incrocia l'una sull'altra.

Il riflesso patellare manca da ambedue i lati; il clono del piede non si produce da nessuna parte, e così pure il riflesso bicipitale, ulnare e radiale.

Il riflesso del mediano è conservato da ambo i lati.

Il riflesso cremasterico è debole a destra, debolissimo a sinistra. I riflessi epigastrici, addominali e plantari mancano dai due lati. Il riflesso facciale alla puntura è appena accennato dai due lati. Esiste lieve anisocoria, essendo la pupilla sinistra un po' più ampia della destra.

I riflessi pupillari alla luce sono normali, quelli all'accomodazione torpidi.

La sensibilità tattile è ben conservata, quella dolorifica è un po' esagerata dappertutto; ma specie sulle coscie. La sensibilità termica, per il freddo e per il caldo, è normale.

Vista. — L'infermo asserisce di vedere gli oggetti come fossero offuscati, e secondo lui tale disturbo è uguale dai due lati.

Linguaggio. — Nessun disturbo disfasico, nè acustico, nè motorio; si nota invece un evidente scandimento o bradiartria, la quale è più manifesta nelle prime sillabe che nelle ultime. Alcune consonanti, specie la *f*, la *l*, la *n*, sono pronunciate in modo molto indistinto. Si nota inoltre una monotonia nel tono della voce, che ricorda quello d'una persona piagnucolosa.

Deglutizione. — L'infermo da circa 3 mesi va soggetto con facilità ad accessi di tosse quando ingoia delle sostanze, specialmente se liquide. Pare però che gli accessi di tosse insorgano talora, anche quando egli non fa tentativi di mangiare.

Minzione e defecazione. — È piuttosto stittico; avverte il bisogno di orinare, ma la minzione è un po' stentata, specie all'inizio.

L'infermo ha aspetto apatico, è piuttosto euforico e non ha coscienza della gravità del suo male.

Tanto nell'un caso quanto nell'altro nessuno vorrà dubitare che il paramioclono fosse secondario alla lesione, che con ogni probabilità era disseminata in tutto l'asse cerebro-spinale, come risulta dai quadri clinici surriferiti.

Anche il Raymond descrisse un caso, il quale, iniziatosi come vero paramioclono, si addimostrò poi appartenere alla poliomielite anteriore; ed altri casi di paramioclono sintomatico furono descritti nella sclerosi a placche, in cui però le scosse generalmente sono ritmiche e di modica celerità come dimostrarono il Westphal (92) ed il Remak (93), nella siringomielia, nell'atrofia muscolare spinale ed in altre malattie del midollo spinale, e forse anche nella nevrite.

Non è quindi a meravigliare se anche tra i casi descritti come paramioclono puro ve ne sia qualcuno che appartiene invece a questa categoria.

Così le mioclonie nel caso del Rubino (5), si presentarono in una bambina emiplegica. Nel caso del Faldella (8), si aveva formicolio e debolezza agli arti, paresi del facciale sinistro, lieve reazione degenerativa sul nervo peroneo destro, sul facciale sinistro e sul crurale dello stesso lato, abolizione del riflesso faringeo, e riflessi rotulei non provocabili (l'A. dice a causa della contrattura).

Nel caso dello Chauffard (59) la malattia si sviluppò in seguito al tentativo di rimuovere l'anchilosi coxofemorale della gamba, che sola era sede delle contrazioni. Siccome contemporaneamente vi era atrofia dei muscoli della gamba, aumento dell'eccitabilità idiomuscolare ed abolizione del riflesso rotuleo, così non si può assolutamente escludere l'idea di una lesione organica.

Lo stesso dicasi per il caso del Bulay (61), in cui vi era parimente atrofia della gamba sinistra; e per quello dell'Hoch (63), in cui alla sezione si trovò un ematoma della dura madre.

L'infermo del Peiper (60) nacque asfittico, e poi presentò per molti anni atteggiamenti speciali delle mani e dei piedi: sopraggiunsero poi le contrazioni, ma esse erano ritmiche.

Nella ragazza, di cui riferiscono la storia il Tambroni ed il Pieraccini (65), la mioclonia seguì certamente all'inizio dell'atrofia muscolare progressiva, come dagli stessi autori è messo in rilievo.

Anche nel caso del Ferrannini (78) vi era sul nervo crurale lieve grado di inversione della formula di reazione elettrica, e diminuzione dell'eccitabilità elettrica.

Nel malato del Mazzucchetti e Gilardoni (81) coesisteva acinesia algera, astasia ed abasia, ed in quello del Feindel e Froussard (83) neurofibromatosi diffusa, atrofia dei nervi ottici, disturbi della parola e della psiche, ecc.

Nel primo dei casi del Murri (32), si aveva cefalea notturna, paresi del facciale destro, diminuzione della forza muscolare nei quattro arti, abolizione dei riflessi rotulei, ipoalgesia negli arti inferiori, indebolimento dell'udito a destra, andatura paretica, ed alla fine parola inceppata.

VI. *Mioclonie nella nevrastenia e nelle psicosi.*

Altri casi appartengono certamente alla nevrastenia. Così molti dei casi di mioclonia famigliare del D'Allocco (79), il caso del Melotti (58), che presentava cefalea continua, casco nevrastenico, frequenti polluzioni notturne, ecc.

Nel secondo caso dello Ziehen (11) ed in quello dell'Erb, la mioclonia si presentò in soggetti affetti da lipemania; e nel secondo caso del Goldflam vi erano allucinazioni a tipo religioso.

I casi del Feletti (51) e del Kny (53) appartengono ad una forma morbosa, che fu staccata dalla mioclonia, col termine di miochimia, e perciò neanche di essi terremo conto.

Il terzo caso del Silvestrini (6) e quello del Brignone (41), sono narrati troppo

sommariamente. In quello del Raymond (19) è magistralmente descritto il fenomeno della mioclonia; ma manca il resto dell'esame del sistema nervoso.

Sceverando tutti i casi suddetti, resta ancora un gruppo di 49 casi, che noi divideremo a seconda che essi si presentarono associati all'epilessia o no. Della prima categoria sono 39 casi e della seconda solamente 10.

VII. *Mioclono essenziale.*

Sotto questo titolo comprendiamo i casi del Friedreich (1), del Löwenfeld (33), del Remak (3), del Lembo (42), del Rybalkin (50), del Mossdorf (57), del Krafft Ebing (67), del Massalongo (14) (il caso I), dello Schetalow (70) e del Söldner (77), ai quali facciamo seguire la seguente nostra

Osservazione VIII. — T. F. d'anni 31, da Palestrina. Difficile la ricerca dell'eredità. Egli soffrì anche recentemente di febbri malariche. Nel principio del 1896 in rissa ricevette parecchie coltellate, di cui una penetrante nella cavità toracica destra, per cui dovette stare a letto una decina di giorni a causa della febbre, dello sputo ematico e dei dolori all'ipocondrio destro. Durante la convalescenza si presentarono dolori vivi agli arti, specialmente all'articolazione delle ginocchia, i quali dopo circa 50 giorni cominciarono a diminuire. I dolori erano accompagnati da febbre, che cessava con sudori profusi. Ciò avveniva nel marzo: dopo di allora pare che i dolori vaghi sieno continuati sempre; sebbene in modo meno accentuato e durino tuttora.

Esame obbiettivo. Costituzione fisica scadente. Masse muscolari flaccide, ma non diminuite di volume. Pelle pallida. Negativo l'esame dei visceri interni, fatta eccezione di un discreto tumore di milza. I movimenti dei bulbi oculari, della faccia e della lingua nulla presentano di anormale. Gli arti superiori possono compiere qualunque movimento attivo; i movimenti passivi non offrono resistenza di sorta. Nei movimenti attivi si nota però una facile esauribilità. La forza muscolare è notevolmente diminuita da ambo i lati. Le mani, estese in atto di chi giura, mostrano evidenti movimenti vibratori ed oscillatori da ambo i lati.

Arti inferiori. Allo stato di riposo non si notano attitudini viziose dei medesimi, però si osserva che le masse muscolari delle sure sono, ad intervalli brevissimi, animate sincronamente da contrazioni grossolane, fascicolari, che si estendono a tutte le parti muscolari. Con intervalli molto più lunghi si notano ora contrazioni fascicolari, ora vere scosse cloniche nel quadricipite estensore, negli adduttori e nei tre muscoli della regione posteriore della coscia. Esse si notano poi anche, ma più di rado, nel deltoide, nei bicipiti brachiali e nei retti addominali. Dette contrazioni non si risvegliano strisciando il dito sulla pelle, non hanno effetto locomotorio, e non presentano traccia di ritmo. Si ignora poi se esse abbiano luogo durante il sonno. Negli arti inferiori la forza muscolare è diminuita da ambo i lati, in modo notevole. I movimenti attivi sono però tutti possibili; ma limitati, tanto quelli di elevazione *in toto* dell'arto, quanto quelli dei singoli segmenti dell'arto. La deambulazione è normale, però l'infermo si stanca presto, ed è obbligato a riposarsi. Anche il sollevarsi dalla sedia ed il porsi a sedere gli riesce penoso.

Nessun disturbo a carico del retto e della vescica.

La contrattilità faradica e galvanica dei nervi e dei muscoli è normale. I riflessi superficiali sono assenti, eccetto il plantare. I riflessi profondi sono tutti esagerati (radiali, cubitali. bicipitali e tricipitali). Alla percussione del tendine del tricipite brachiale di destra si ha talora per risposta una contrazione di parecchi muscoli del braccio, e quindi movimenti di elevazione del medesimo.

Riguardo al riflesso patellare si nota che, battendo sul tendine, si ha per risposta una contrazione tonica del quadricipite corrispondente; ma la gamba viene relativamente poco estesa. Nulla a carico della sensibilità e degli organi di senso specifico.

Disgraziatamente l'infermo si sottrasse tosto alla nostra osservazione, cosicchè nulla possiamo dire sul decorso e sull'esito della malattia. Per queste ragioni, sebbene il quadro fosse quello del paramioclono, pure non osiamo affermare in modo assoluto che esso fosse della forma essenziale, essendochè talora solo una lunga osservazione può decidere in proposito. Siccome però in esso non esistevano segni di altre malattie nervose, ci permettiamo di metterlo per ora in questa categoria.

Del resto anche nei casi del Lembo, del Mossdorf, del Krafft Ebing, del Schetalow e del Söldner, il periodo d'osservazione fu molto breve, lo che ci rende molto dubbiosi nell'ammettere un vero mioclono essenziale. Ad ogni modo prendendo in esame questi 11 casi noi vediamo che essi appartengono tutti al sesso maschile; ma l'età varia dai 10 ai 57 anni. Frequente è l'eredità neuropatica, rarissimi invece i prodromi, che si ebbero solo nel caso del Lembo e forse in quello nostro. La causa occasionale fu nel caso del Friedreich la paura, nel caso del Rybalkin l'eccesso del lavoro, in quello del Remak la difterite, in quelli del Mossdorf e del Massalongo il catarro gastrico, in quelli del Lembo, dello Schetalow e nel nostro la malaria (in quest'ultimo associata al trauma ed al reumatismo), nei malati del Löwenfeld e del Krafft Ebing non si trova alcuna causa occasionale; ma il primo era anemico, e nel secondo la malattia datava dall'infanzia. Quanto alla sede delle contrazioni esse furono sempre bilaterali, però in un caso prevalenti a destra (Krafft Ebing), ed in un altro si iniziarono da questo lato, ma poi si diffusero all'altro (Löwenfeld). In 9 casi i muscoli della faccia furono rispettati, in 2 anch'essi erano presi (Lembo, Krafft Ebing); anche i muscoli del collo, del tronco, dell'addome ed il diaframma ora furono presi ora no; ma i muscoli maggiormente colpiti furono sempre quelli della base degli arti, e particolarmente il *biceps* e *triceps brachii*, i vasti interni, il *rectus femoris*, il *semitendinosus*, il quadricipite crurale. Anche il *supinator longus* fu colpito con una certa frequenza. In un caso anche i muscoli pterigoidei (Mossdorf), ed in uno quelli della lingua (Lembo). Le contrazioni furono cloniche, ma oltre a queste, si ebbero anche in qualche caso, contrazioni toniche (Friedreich, Mossdorf, Schetalow). Esse colpivano in generale interi muscoli; ma non gruppi muscolari sinergici; in qualche caso si avevano anche contrazioni fibrillari e fascicolari (Remak, Schupfer). Non erano dolorose; però nel caso del Friedreich il tetano era doloroso, ed in quello del Krafft Ebing, quando gli accessi si ripetevano troppo spesso, si aveva mialgia. In questo caso esisteva anche cefalea e sudori profusi; mentre negli altri i fenomeni vasomotori mancarono.

Le contrazioni aumentavano col massaggio, colla pressione, col solletico, coll'applicazione del freddo, colle punture e durante le eccitazioni psichiche. Cessavano invece nel sonno, e dietro l'impero della volontà. Nei movimenti volontari cessavano completamente od almeno diminuivano in modo notevole, e non

disturbavano la coordinazione dei movimenti. Talora erano simmetriche, talora no; ma anche nel primo caso non erano isocrone dai due lati. In generale vi era un rapporto diretto fra la loro frequenza e la loro intensità, e non vi era traccia di ritmo, eccetto nel caso del Rybalkin. Il loro numero era vario. Generalmente non producevano effetto locomotorio, o solo limitato. La contrazione idiomuscolare era o normale o esagerata; la forza muscolare normale: però nel caso del Löwenfeld vi era senso di stanchezza, in quello del Rybalkin debolezza del braccio destro, e nel nostro diminuzione generale della forza muscolare degli arti. La reazione elettrica era normale: solo nel caso del Lembo la eccitabilità elettrica era aumentata, ed in quello del Remak si notava precoce comparsa della contrazione di apertura anodica specie nei nervi crurali. I riflessi patellari erano esagerati; ma nel caso del Mossdorf erano normali, ed in quello del Rybalkin appena accennati. La sensibilità era in tutti normale; nel caso del Löwenfeld esistevano parestesie alle mani, ed in quello del Massalongo vi era iperestesia al rachide. In tutti lo stato psichico era normale.

La malattia in generale durò varie settimane od alcuni anni, migliorò notevolmente colla galvanizzazione del rachide, e coi rimedî ricostituenti.

Nei casi, in cui la causa occasionale fu il catarro gastrico, si ebbero benefici effetti dalla cura di questo. È però difficile il dire se vi sia stata guarigione vera, essendo frequentissime le recidive.

Come si vede, anche in questi pochi casi, in cui non abbiamo potuto rilevare sintomi di altre malattie del sistema nervoso, non vi è una vera unità sintomatologica; ed io credo che se le osservazioni verranno fatte con maggior esattezza di quello che finora non si sia praticato, il paramioclono, come malattia a sè, scomparirà dai nostri trattati di patologia.

Dopo la pubblicazione del Friedreich infatti, appena si riscontravano in un infermo delle contrazioni cloniche, simili a quelle sopradescritte, si registrava tosto il caso tra quelli di paramioclono, poco curandosi di vedere se esistessero contemporaneamente stigmate isteriche, fenomeni indicanti una lesione anatomica dell'asse cerebro-spinale, o sintomi comuni ad altre malattie.

Così si mise assieme un numero rilevante di pubblicazioni, in molte delle quali è descritto con compiacente minuzia il fenomeno delle clonie; ma è trascurato tutto il rimanente esame obbiettivo.

Ciò che a noi piace di porre in rilievo è che, tra gli undici casi di paramioclono essenziale, riscontriamo, in sei, una causa tossico infettiva. Il fatto è tanto più importante in quanto, esaminando gli altri 92 casi, si vede come, in sessanta, non vi sia alcuna causa determinante (di essi, in dieci la mioclonia era sintomatica di altre malattie, ed in otto ereditaria); in sette, essa era costituita da traumi, in 10 da emozioni psichiche, in 2 da eccesso di lavoro, in 4 da esaurimento ed anemia *post partum*, in 2 da intossicazione gastro-intestinale, in 5 da cause reumatizzanti, ed in 2 dal tifo (e gli autori non danno neanche per certa questa diagnosi).

La prevalenza delle cause tossico-infettive nei primi casi risulta evidente.

Ora, il riscontrare in seguito alla malaria delle sindromi che mentono la

sclerosi a placche ed altre forme nervose, non è un fatto raro, ed è noto come esse presentino in generale una prognosi abbastanza favorevole. Siccome si tratta più di fatti transitorî, che non di profonde lesioni anatomiche, non è da meravigliare se la causa morbosa localizzandosi in svariati punti del sistema nervoso, possa dar luogo anche ad una mioclonia diffusa. Lo stesso ragionamento potrebbe ripetersi per la difterite. Il solo dubbio che potrebbe sorgere nella mente sarebbe che queste malattie non agissero come tali, ma producessero solo un esaurimento generale dell'organismo, sul fondo del quale sorgerebbe poi la mioclonia. Lo stesso effetto avrebbero i catarri gastrici, con gastrectasia, le anemie prolungate, l'eccesso di lavoro e la tubercolosi, che noi riscontrammo negli altri casi di mioclonia pura.

Però, se si osserva che il malato del Schetalow ricadde appena ritornò nel luogo malarico, ed in quello del Lembo il tremore si presentò durante un accesso febbrile malarico, si vede come sia più naturale ammettere una causa morbosa diretta. Anche nel caso del Remak la tossina difterica aveva evidentemente già leso il sistema nervoso, prima che si presentassero le scosse miocloniche.

La mioclonia adunque si deve porre nel novero di quelle sindromi nervose, che possono presentarsi in seguito alle malattie infettive, e specie alla malaria. Nè deve meravigliare che in questa si presenti solo una sindrome nervosa piuttosto che un quadro ben definito di una data malattia, poichè il fatto, che generalmente nella malaria si parla p. e. di forme fruste, indica appunto che spesso in essa non si ha a fare con sintomi di determinata localizzazione. Noi ricordiamo di aver quest'anno veduto varî malarici, i quali presentavano fenomeni che ricordavano contemporaneamente quelli delle lesioni del cervelletto, del bulbo, del midollo spinale e dei nervi periferici. La guarigione, che in essi si ottenne in un tempo relativamente breve, ci indica che, nonostante le sindromi imponenti, le lesioni del sistema nervoso non dovevano essere molto profonde.

Come dovremo interpretare i casi del Massalongo e del Mossdorf, in cui le mioclonie miglioravano o peggioravano, a seconda delle condizioni di funzionalità dello stomaco? Che in seguito a disordini gastro-intestinali si possano presentare fenomeni nervosi anche imponenti è un fatto noto; ci basterà citare la tetania che in alcuni casi avrebbe appunto un'origine gastrica. Però il dimostrare che fenomeni di irritazione del sistema nervoso si aggravano durante una riacutizzazione di un catarro gastrico, o dopo un disordine dietetico, non indica ancora che la causa prima siano le tossine gastro-intestinali. Lo stesso fatto si può verificare nell'epilessia, eppure la teoria tossica intestinale di essa non è certo quella che riscuote oggi le maggiori simpatie. E del resto tanto il malato del Massalongo, quanto quello del Mossdorf non guarirono; ma solo migliorarono colla cura gastrica. Noi, per conseguenza, non possiamo ancora decidere se, accanto ad una forma infettiva di mioclonia, se ne debba porre anche una di origine gastrica; la cosa però non pare del tutto improbabile, tanto più che il Bright (94), il Lecorché e Talamon (95), ed il Guizzetti (96) dimostrarono come, p. e., anche nell'uremia si possa avere un quadro analogo a quello del paramioclono che si aggrava o si attenua parallelamente agli altri sintomi uremici.

(Continua).

III.

ISTITUTO DI ANATOMIA PATOLOGICA DELLA R. UNIVERSITÀ DI PISA
diretto dal Prof. A. MAFFUCCI

Il miocardio nelle infezioni, intossicazioni, avvelenamenti

RICERCHE ANATOMO-PATOLOGICHE E SPERIMENTALI

del dott. GIUSEPPE GIACOMELLI.

I.

Tutte quante le funzioni del nostro organismo, sia direttamente, sia indirettamente, sono sotto il dominio della funzione cardiaca: è questo un assioma di fisiologia; e lo stesso sistema nervoso e gli stessi centri psichici, che sono la parte più nobile ed elevata del nostro corpo, sono dipendenti dalla funzione del cuore.

Si comprende quindi come quando tale funzione sia alterata, tutto quanto l'organismo debba risentirne in un grado più o meno rilevante; ed è naturale che nella maggior parte delle malattie che conducono all'esito letale, la paralisi cardiaca sia l'accidente terminale che tronca l'esistenza al povero infermo. Così vediamo morire di paralisi cardiaca gli individui con infezione tifosa e difterica non solo nel periodo attivo dell'infezione, ma anche in piena convalescenza, quando tutto ci fa sperare una completa guarigione in un periodo di tempo relativamente breve.

E questa inaspettata fine la si può avere in seguito ad uno sforzo, sia questo un colpo di tosse, sia una energica contrazione muscolare; ma non mancano casi nei quali sopravviene la morte nella calma più perfetta dell'individuo.

Nella infezione pneumonica è cosa straordinariamente rara che l'infermo muoia per asfissia; ma invece spessissimo la paralisi cardiaca tronca la sua esistenza; il clinico non si preoccupa quasi affatto della estensione più o meno grande del focolaio di pneumonite, ma volge tutte le sue cure a sostenere le forze del cuore, affidando completamente alla natura la risoluzione del processo polmonare. E l'esperienza clinica ci insegna come negli alcoolisti affetti da polmonite crupale dobbiamo fare una prognosi, se non infausta, almeno molto ma molto riservata, e ne comprendiamo facilmente la ragione se pensiamo che la tossina del pneumococco di FRÄNKEL ha azione elettiva sulla fibra muscolare del cuore, e che se questa fibra si trova già alterata e in preda a processi degenerativi, come di sovente si verifica negli alcoolisti cronici, evidentemente

deve offrire per la tossina del pneumococco una resistenza molto minore di una fibra sana.

Di fronte ad un asfittico, ad un avvelenato da cloroformio, ecc., possiamo e dobbiamo tentare tutti quei mezzi terapeutici che la scienza ci suggerisce allo scopo di salvare il nostro paziente; ma potremo riuscire nell'intento solo quando il cuore ancora funziona: sarà vano ogni tentativo ed ogni sforzo quando quello avrà cessato di contrarsi.

Abbiamo accennato finora solamente ad alcuni casi nei quali l'esame del cuore e del polso può fornirci dei criteri prognostici e terapeutici veramente preziosi: ma il polso può in determinate circostanze acquistare anche un alto valore diagnostico: così, secondo alcuni autori, una frequenza di polso straordinaria in una puerpera ci autorizza a fare diagnosi d'infezione puerperale, anche quando l'esame dei genitali non ci fa rilevere niente di patologico e la temperatura è appena di pochi decimi superiore alla normale.

Per quale meccanismo possono determinarsi questi perturbamenti della fun zione cardiaca?

È questo un argomento assai complesso per cui, prima di addentrarci nella questione, non sarà ozioso ricordare sommariamente quello che allo stato attuale della scienza sappiamo intorno alla fisiologia del cuore, con speciale riguardo alla sua innervazione e alla sua contrazione.

Come ogni organo contrattile, è costituito da fibre muscolari, che sono sotto la dipendenza di speciali nuclei e di speciali centri nervosi, l'eccitamento dei quali viene trasmesso alle dette fibre muscolari per mezzo di speciali fibre nervose. Dunque: fibre muscolari, fibre nervose e centri relativi sono i tre fattori della contrazione del cuore; e parlo solamente di contrazione, poichè è cosa ormai accettata da tutti che la sistole sia l'unica parte attiva della rivoluzione cardiaca, mentre la diastole è un fatto puramente passivo.

La fibra muscolare cardiaca offre alcune particolarità che la differenziano dalle altre fibre muscolari striate. È una fibra corta, priva di sarcolemma, che porta un nucleo nell'asse mediano, e raramente due altri più piccoli del principale.

Alla innervazione del cuore provvede il cosidetto plesso cardiaco che risulta composto dai rami cardiaci del n. vago, del n. laringeo superiore, dai rami cardiaci dei tre gangli cervicali e del primo toracico del gran simpatico: e da questo plesso originano nervi profondi e superficiali. Oltre questi nervi si hanno nel cuore i *plessi coronari*, destro e sinistro, che contengono fibre sensitive provenienti dal vago.

Della massima importanza per la fisiologia sono i *centri motori automatici del cuore*, che vanno sotto il nome di gangli di Remak, di Bidder, di Ludwig, la funzione dei quali è stata dimostrata in modo inoppugnabile dalle classiche esperienze di Stannius.

Ciò premesso si comprende facilmente come le cause che possono turbare la funzione cardiaca sono molteplici, e si possono riferire sia al cuore stesso, cioè alle fibre muscolari che costituiscono il miocardio, sia ai centri e ai gangli

nervosi, nonchè ai nervi stessi che hanno uno stretto rapporto funzionale con quello.

Parleremo in ultimo dei perturbamenti inerenti alle alterazioni del miocardio, poichè questo capitolo ci siamo proposti di svolgere più ampiamente che sia possibile, e ci occuperemo prima di tutto delle cause che possono turbare la funzione dei nuclei bulbari. E, senza entrare in troppo minuti particolari, diremo senz'altro che queste possono essere *organiche* e *funzionali*, dando all'epiteto *funzionali* un significato del tutto convenzionale, poichè siamo convinti che anche in queste ultime, come nelle prime, debbono esistere delle alterazioni anatomiche; soltanto saranno così minute e di tale natura che per ora sfuggono ai nostri mezzi d'indagine. Le *organiche* sono sempre letali, poichè, quando una lesione interessa in modo permanente i centri vitali del bulbo, la vita non è più possibile e si hanno le cosidette paralisi bulbari acute. Queste cause sono rappresentate principalmente dall'embolismo e dall'emorragia bulbare, e dall'ultimo stadio della paralisi bulbare progressiva.

Anche le alterazioni *funzionali*, sebbene possano essere transitorie, e scomparire collo scomparire della causa che le ha prodotte, tuttavia spesso sono anch'esse molto gravi, potendo troncare da un momento all'altro la esistenza di un dato infermo. Tra queste cause funzionali dobbiamo ricordare principalmente le infezioni, gli avvelenamenti, le intossicazioni.

La funzione del vago può essere turbata per condizioni inerenti al vago stesso (nevriti), oppure ai tessuti e agli organi circonvicini, come per tumori, processi infiammatori del collo, gozzo, ecc.

Gli effetti sono diversi, ma si possono raggruppare in due categorie: in quelli che tengono ad una irritazione del vago e in quelli che sono dovuti a paralisi del vago stesso.

Mentre conosciamo con sufficiente esattezza la funzione dei centri automatici, quasi niente sappiamo delle loro alterazioni e della loro fisiopatologia; ma con molta probabilità anche questi debbono andare incontro a processi patologici, pei quali la funzione cardiaca deve essere turbata.

Oltre alle cause ricordate, il cuore può essere ostacolato nella sua funzione per cause meccaniche (vizi valvolari, ateromasia delle arterie, versamenti liquidi nel pericardio, aderenze del pericardio, tumori del mediastino, ecc.), ma di queste non facciamo parola per non allontanarci troppo dal nostro argomento.

E veniamo ora a parlare delle alterazioni del miocardio. I processi anatomopatologici che si possono riscontrare nel muscolo cardiaco sono molteplici. Vi possiamo riscontrare degenerazioni più o meno estese delle fibre (degenerazione grassa, amiloide, ialina, ecc.), processi infiammatori acuti e cronici (miocarditi parenchimali, interstiziali, segmentarie). Infine, sebbene più raramente, vi si possono localizzare tubercoli, gomme, neoplasmi, come il carcinoma e il sarcoma ed anche parassiti animali, quali il cisticerco e l'echinococco.

Tutti questi processi si presentano nel miocardio con quelle stesse particolarità, con le quali li troviamo negli altri tessuti e negli altri organi, per cui crediamo opportuno di non spendere parole a descriverli. Ma non ci possiamo

dispensare dall'intrattenerci un poco sulla cosidetta *miocardite segmentaria*, sia perchè questa è una lesione specifica del miocardio, sia perchè è stata oggetto di molte ricerche, e perchè la questione della sua etiologia, sebbene lungamente discussa, non è ancora risoluta.

Anatomicamente consiste nel rammollimento e scomparsa del cemento che unisce tra loro le cellule muscolari cardiache, che appaiono come spezzate. Si ha un accumulo di pigmento bruno attorno ai nuclei: la striatura trasversale dei frammenti è conservata, e non vi ha in essi deposito di grasso. Il cuore apparisce floscio, il miocardio facilmente lacerabile, di color giallo bruno. Secondo le ricerche di RENAUT, che per il primo l'ha studiata, sarebbe questa una malattia essenziale, cronica a carattere progressivo, alla quale dette il nome di *miocardite segmentaria essenziale*, e ne descrisse i sintomi clinici, che sommariamente consisterebbero in una leggiera anemia, indebolimento dell'urto della punta, che si presenterebbe spesso diffuso, leggiero aumento in alto e a sinistra dall'ottusità cardiaca. Oltre a questi sintomi, in un punto a egual distanza dal focolaio d'ascoltazione della mitrale e da quello aortico, si avvertirebbe un soffio dolce, spesso estremamente leggiero.

Però il RENAUT stesso ha riscontrato questa miocardite segmentaria in persone vecchie, con ateromasia delle coronarie, negli alcoolisti cronici, negli uricemici ed infine in quelli morti per malattie acute d'infezione.

Secondo REKLINGHAUSEN, le lesioni descritte dal RENAUT si produrrebbero nei momenti agonici, per effetto delle violente contrazioni e degli sforzi del muscolo cardiaco.

ZENKER pure le ritiene un effetto dell'agonia, e secondo tale autore si troverebbero di frequente, ma non esclusivamente, nei morti per malattie infettive.

TEDESCHI esclude la natura cadaverica della segmentazione del miocardio, che ha constatato nell'82 °/₀ dei morti per malattie infettive, e nel 92 °/₀ degli individui affetti da malattie acute e croniche del sistema nervoso.

KASCHER l'ha osservata in bambini morti nell'utero materno, prima del termine della gravidanza; in individui morti accidentalmente o in seguito a certe malattie accompagnate da cachessia, come i tumori maligni. Tale autore l'ha riprodotta sperimentalmente negli animali, col taglio del midollo spinale, colla iniezione di forti dosi di calomelano nella vena giugulare, con iniezioni di stricnina. Egli crede che la frammentazione sia una lesione non differente dalle altre forme di degenerazione, e si produrrebbe per le violente contrazioni delle fibre muscolari.

AMBROSIUS riscontrò la miocardite segmentaria in un caso di avvelenamento da cloroformio, così pure MARTHEU.

STRECKEISEN in due individui morti improvvisamente mentre si trovavano in perfetta salute, riscontrò una rilevante ipertrofia del ventricolo sinistro senza alcun vizio valvolare.

All'esame microscopico potè riscontrare una evidentissima frammentazione del ventricolo sinistro, meno accentuata nel setto: il ventricolo destro era affatto normale. Il ricordato autore potè osservare la stessa alterazione nel cuore degli

individui morti per malattie acute polmonari nella proporzione del 37 %; nel 50 % degli individui con vizi cardiaci; nel 60 % dei carcinomatosi. L'ha osservata inoltre nell'infezione pneumonica, nella febbre puerperale, nella peritonite acuta, nel tifo addominale, nella setticemia, nel tetano traumatico, nella difterite, nella nefrite, nel diabete; infine negli individui morti improvvisamente per causa violenta (frattura del cranio, ferita d'arma da fuoco) e in due casi di avvelenamento per cloroformio: in uno di questi due casi la morte era avvenuta durante la narcosi, dopo poche inalazioni; nell'altro era avvenuta dopo 22 ore. Tale autore ammette che la causa della frammentazione delle fibre debba essere meccanica e non chimica, e che sia dovuta alla sproporzione tra contrazione e forza di coesione delle fibre stesse; e che non è affatto necessario che preesista una lesione degenerativa, anzi le degenerazioni in generale, e in ispecial modo la degenerazione grassa sono condizioni che rendono impossibile la segmentazione della fibra. Nel 60 % dei casi nei quali si riscontra la segmentazione della fibra cardiaca, la morte è stata determinata da causa violenta, per cui STRECKEISEN ammette che tale alterazione sia dovuta alle violente contrazioni, alle quali va soggetto il muscolo cardiaco in questi casi.

JOSSELIN DE JONG ha descritto un caso di miocardite segmentaria riscontrata in un individuo di 57 anni morto per paralisi cardiaca 20 giorni dopo un attacco di apoplessia cerebrale. La lesione era circoscritta ad un punto soltanto del ventricolo sinistro, che macroscopicamente appariva estremamente molle, disgregabile, di un colorito bruno giallastro.

L'esame microscopico fece rilevare le lesioni caratteristiche della miocardite segmentaria. L'autore crede che sarebbe più esatto designare questa alterazione col nome di *frammentazione e disintegrazione del miocardio*, giacchè col nome soltanto di frammentazione, o di segmentazione, si comprende una parte sola delle lesioni che la caratterizzano.

Esclude che si tratti di un fenomeno agonico, e crede che debba considerarsi nè più nè meno di un sintoma che può manifestarsi nel corso di qualsiasi malattia.

Crede che nel caso da lui illustrato, le alterazioni riscontrate nel ventricolo sinistro, se l'individuo fosse sopravissuto, avrebbero portato alla rottura spontanea del cuore.

Si tratta quindi di una alterazione che può dipendere da condizioni le più svariate, o in altre parole non costituisce una malattia essenziale, come ammette il RENAUT, e vedremo come ancora alcune delle nostre osservazioni confermino il nostro concetto.

Le cause che determinano dei processi anatomo-patologici nel miocardio possono essere le più svariate. Così ad esempio la degenerazione grassa della fibra, che è l'alterazione più frequente, la possiamo avere come conseguenza dell'anemia, sia questa dipendente da cause generali, sia da cause locali, come per ateromasia delle arterie coronarie. È lesione quasi costante in certi avvelenamenti acuti, come in quelli per cloroformio, fosforo, arsenico, ecc Si può avere nelle infezioni e nelle intossicazioni. Può essere l'esito finale di una ipertrofia.

Il cuore infatti ipertrofizza per compensare un vizio valvolare, o per vincere certe determinate resistenze anormali; ma questa ipertrofia può arrivare solo ad un certo limite, finchè non sopravvengono fatti degenerativi che conducono alla paralisi cardiaca.

Come si spiega tale fatto? Sappiamo che il muscolo cardiaco è un organo esigentissimo, che, per ben funzionare ha bisogno di essere ipernutrito: ora, quando l'ipertrofia del cuore, o di una delle sue parti. si è spinta troppo oltre, il sangue che a tale organo arriva per mezzo delle coronarie è insufficiente per alimentarlo, per cui le fibre cadono in degenerazione grassa.

II.

Oggetto delle nostre ricerche è quello di studiare le alterazioni del miocardio per effetto delle diverse infezioni, intossicazioni e avvelenamenti. Sebbene esista già un gran numero di lavori in proposito, tuttavia questo argomento, così straordinariamente importante, è ancora lungi dall'essere del tutto esaurito.

Laennec è stato uno dei primi a notare che il miocardio nelle malattie infettive subisce delle profonde modificazioni, e tale autore parla dello stato di rammollimento del muscolo cardiaco nelle febbri gravi.

M. Louis per il primo ha fatto una esatta descrizione di tale rammollimento.

Buhl e Stein hanno potuto dimostrare che nel tifo addominale spesso si riscontra una degenerazione granulosa della fibra, e Stein avrebbe trovato tale alterazione 15:40.

Zenker su 21 casi di febbre tifoide da lui studiati: in 11 trovò inalterate le fibre cardiache: in 5 degenerazione granulosa di qualche fascio; in uno degenerazione ialina a focolai. Negli altri due casi la striatura era poco manifesta, e le fibre avevano un aspetto brillante.

Hoffmann ha esaminato 149 cuori di individui morti per tifo. Di questi, 56 non presentavano niente di anormale: in 39 degli altri potè riscontrare una degenerazione granulosa incipiente: in 25 degenerazione granulosa avanzata, e degenerazione vitrea a focolai: in 19 degenerazione vitrea leggiera: in uno finalmente una degenerazione vitrea avanzatissima.

Hayem per il primo ha studiato comparativamente le alterazioni del miocardio in diverse infezioni, e dedica a questo argomento una gran parte del suo classico lavoro sulle *miositi sintomatiche*. L'A. su 19 casi di tifo ha trovato il miocardio notevolmente alterato in 7 casi: in 9 casi di vaiuolo su 22 da lui osservati, e in un caso di tubercolosi miliare acuta, su 3 osservazioni da lui fatte della stessa malattia.

Le conclusioni che trae dalle sue ricerche sono le seguenti:

Le alterazioni del miocardio nelle diverse infezioni variano a seconda dell'epoca della malattia nella quale è avvenuta la morte. Quando l'individuo è morto nel primo periodo della malattia vale a dire dopo 8-10 giorni da che si è

stabilita l'infezione, il volume e la forma dell'organo sono di poco cambiati. La carne del cuore ha preso un colorito grigio-roseo più o meno palese; è divenuta friabile, la sua superficie è più o meno granulosa. Anche le lesioni microscopiche sono poco accentuate: si riscontra uno stato leggermente granuloso di un certo numero di fibre; la loro striatura è conservata, o leggermente modificata. Qualche volta si può constatare una iperemia notevole. Ma se la malattia ha durato 15-20-30 giorni, l'esame più superficiale del cuore fa constatare spesso dei cambiamenti rilevanti. In generale è sfiancato, qualche rara volta però è più piccolo del normale: è molle, flaccido, di consistenza quasi pastosa. Niente di notevole nel pericardio e nell'endocardio, almeno esaminati ad occhio nudo. L'esame microscopico del miocardio fa rilevare una degenerazione granulosa assai avanzata delle fibre, ed una moltiplicazione dei loro nuclei. In qualche caso degenerazione ialina a focolai: e rarissimamente una degenerazione vitrea di qualche fascio.

In un periodo ancora più avanzato possiamo riscontrare un grande pallore ed una mollezza estrema delle carni del cuore: degenerazione e atrofia delle fibre, proliferazione del connettivo interstiziale, che si insinua anche dentro le stesse fibre muscolari. Tra i fasci possiamo osservare dei grossi elementi cellulari con protoplasma granuloso, con nuclei in fase cariocinetica.

Una malattia infettiva capace di produrre alterazioni rilevantissime nel miocardio, e che spessissimo termina con la paralisi cardiaca, è la difterite. Anticamente si credeva che la paralisi cardiaca in tale infezione fosse dovuta ad una copiosa formazione di coaguli fibrinosi nel sangue. Più tardi Labadie-Lagrave ritenne come punto di partenza dell'affezione l'endocardio, e a preferenza le valvole auricolo-ventricolari, e che, come conseguenza dell'endocardite, comparisse in seguito la trombosi dei vasi del miocardio. Secondo Hayem e Martin la ragione della paralisi cardiaca risiederebbe nei vasi: si determinerebbe prima una endoarterite, e secondariamente il processo si diffonderebbe alla tunica media, poi all'avventizia, ed in ultimo anche al connettivo perivasale. Secondo Leyden la causa della debolezza e della paralisi cardiaca è dovuta ad un'affezione del muscolo cardiaco, e più propriamente ad una miocardite. Hayem nel suo lavoro sulle miositi sintomatiche descrisse nel connettivo del miocardio delle cellule di forma variabile con grosso nucleo, protoplasma trasparente e con membrana leggermente striata, alle quali dette il nome di *corpi mioplastici*. Queste cellule, secondo le ricerche di Huguenin, mostrerebbero nella difterite una spiccata degenerazione grassosa, e, oltre a ciò, si avrebbe una endoarterite proliferante.

Romberg riscontrò nei cuori dei morti per difterite una grande anemia: una grande flaccidezza, rigonfiamento torbido e degenerazione grassa: in qualche caso ha riscontrato ancora una segmentazione trasversale della fibra.

Tale autore ha confermato inoltre la osservazione fatta per il primo da Krehel riguardo alla formazione di vacuoli nell'interno della fibra.

Veronese ritenne come causa principale della paralisi cardiaca nella difterite un'alterazione dei gangli e dei nervi.

Secondo le ricerche di Rabot e Filippe dobbiamo distinguere le alterazioni parenchimatose del miocardio nella difterite, dalla vera miocardite difterica che è essenzialmente interstiziale.

Le prime sarebbero pressochè eguali a quelle descritte nella febbre tifoide da Zenker, Waldeyer, Hoffman, Hayem.

Nella miocardite interstiziale il cuore sarebbe dilatato: la consistenza e il colorito suo di poco modificati. Microscopicamente si riscontrerebbe una vera e propria miosite interstiziale, con infiltramento linfoide, presenza di cellule embrionali, e di tessuto connettivo neoformato in mezzo alle fibre dissociate e spezzettate; e oltre a ciò processi di endo e periarterite.

Schamschin ha potuto studiare nell'Istituto del prof. Ziegler 12 cuori di difterici. Nella maggior parte dei casi ha riscontrato un aumento di tutti i diametri del cuore, che si mostrava flaccido e fragile, con sfiancamento dei due ventricoli.

In altri casi il solo ventricolo destro era sfiancato, mentre il sinistro era normale: anche con l'esame macroscopico solo qualche volta potè constatare delle zone degenerate con colorito grigio giallastro. Solamente nei cuori degli individui morti in un periodo avanzato della malattia, non già in quelli morti per asfissia nell'inizio della malattia, ha riscontrato alterazioni microscopiche del miocardio. Tali alterazioni consistevano principalmente in una degenerazione grassa e ialina, il più delle volte a focolai, più raramente diffusa; in una forte proliferazione dei nuclei, che talvolta raggiungevano tali dimensioni da occupare tutta la sezione trasversale della fibra. L'A. ha riscontrato pure dei gruppi di fibre con degenerazione cerea avanzata. In altri casi le alterazioni parenchimali erano limitate e consistevano in una maggiore o minore degenerazione grassa degli elementi muscolari, mentre prevalevano le alterazioni caratteristiche della miocardite interstiziale.

Tale reperto l'ha osservato specialmente in un caso nel quale si era istituita la sieroterapia col siero di Behring. Nei casi nei quali la malattia era trascorsa velocemente, riscontrò una degenerazione grassa delle pareti delle piccole arterie, mentre erano rispettate quelle delle vene, dei capillari e dei grossi tronchi arteriosi: qualche volta potè osservare nel lume vasale dei leucociti con nucleo preso da degenerazione grassa. L'A. conclude che la causa dell'affezione cardiaca nella difterite è la sostanza tossica che circola nel sangue e nella linfa: ma non basta la sola presenza di questa tossina per produrre la paralisi cardiaca, ma vi occorrono delle profonde alterazioni anatomiche del miocardio, e più specialmente dei suoi elementi contrattili.

La parte del nostro argomento che maggiormente è stata studiata è quella che si riferisce alle alterazioni miocardiche nella tubercolosi.

Già da molto tempo, prima assai che si conoscesse il bacillo di Koch, si sono descritti i tubercoli nel miocardio. È questo però un fatto estremamente raro, tanto che la letteratura registra solamente 37 osservazioni. La tubercolosi nel miocardio può presentarsi o sotto l'aspetto di piccoli noduli miliari, come

nella tubercolosi miliare acuta, o di noduli più grandi, o di tubercolosi diffusa. Delle 37 osservazioni, 22 spettano a Sänger, una a Pollak, una a Hirschsprung, una ad Albert, una a Demme, una a Steffen. Tre appartengono rispettivamente a Rochet, Potain e Carbone, e le altre sette a vari osservatori. Ma se la localizzazione del tubercolo nel miocardio è cosa tanto rara, sono però frequentissime le lesioni d'altro genere che l'infezione tubercolare può determinare nel miocardio stesso.

Niemeyer parla della degenerazione grassa del miocardio nella tubercolosi.

Eichorst espone come nei cancerosi e nei tisici si riscontra l'atrofia bruna o pigmentata del cuore, e qualche volta la degenerazione delle fibre atrofiche.

Jaccoud accenna alla tubercolosi come ad una delle cause della degenerazione grassa del cuore.

Grancher e Hutinel parlano di una atrofia e degenerazione grassa delle fibre cardiache nella tisi avanzata.

Secondo le osservazioni di Hérard, Cornil e Hanot si avrebbe degenerazione grassa del cuore nella tisi acuta, o nelle riacutizzazioni delle forme croniche. Nella tisi cronica si nota invece l'atrofia cardiaca con degenerazione sclerotica.

Friedreich trovò nell'atrofia del cuore, dipendente dal cancro e dalla tubercolosi, la scomparsa delle strie trasversali delle fibre, e spesso la scomparsa dei nuclei.

De Renzi ammette che più spesso si abbia l'atrofia bruna del cuore e spesso la degenerazione grassa, dovuta all'alterazione dei processi nutritivi che si ha in tale malattia.

Banabè, Decroix e Marucheau ammettono la degenerazione grassa come fatto costante.

Briquet e Palhier negano nella massima parte dei casi la degenerazione grassa della fibra, ammettendo solo l'infiltrazione pigmentaria.

Il prof. Maffucci tra le alterazioni istologiche che ha potuto riscontrare nei diversi organi degli animali morti per marasma in seguito all'iniezione dei prodotti tossici della tubercolosi, ha potuto constatare anche un'atrofia delle fibre cardiache, nelle quali la striatura longitudinale era più manifesta, mentre la trasversale era scomparsa.

Il dott. De Semo pochi anni or sono in questo stesso Istituto ha studiato il miocardio di un certo numero di tubercolosi morti nelle sale speciali del nostro ospedale. In tutti i casi da lui studiati che ascendono a 21, ha trovato costantemente l'alterazione della fibra muscolare caratterizzata dall'atrofia e dall'assottigliamento, e dalla scomparsa della sua striatura trasversale; dalla presenza di più o meno numerosi granuli di pigmento nerastro. I nuclei erano sempre ben conservati, bene colorati, e spesso più grossi del normale: il protoplasma ora aveva un aspetto omogeneo, ora granuloso. Non riscontrò mai degenerazione grassa della fibra; nè alterazione alcuna dei vasi. Il connettivo interfascicolare in nessun caso era iperplastico, e in quei casi nei quali appariva più abbondante, non aveva i caratteri del tessuto adulto, ma si presentava lasso, omogeneo, con

poche cellule e con le note del tessuto mixomatoso. In 8 casi trovò un infiltramento leucocitico più o meno abbondante, ma che non aveva tendenza alcuna a costituire un tessuto organizzato: e in questi 8 casi si erano avute in vita delle riacutizzazioni dell'infezione cronica.

Una questione lungamente dibattuta fra gli osservatori è quella che si riferisce alla ipertrofia o dilatazione delle cavità ventricolari nella tisi polmonare.

Le opinioni esposte dagli autori a tale proposito sono le più disparate: si ha una confusione grande nell'esposizione dei fatti e nella loro interpretazione.

Ci allontaneremmo troppo dal nostro argomento se volessimo esporre la storia della questione. Basterà dire che nella maggior parte dei casi è stata riscontrata una dilatazione del ventricolo destro. Tale dilatazione, secondo l'opinione del Palhier, sarebbe dovuta all'enfisema che si determina nei polmoni affetti da tisi fibrosa, e non già alla diminuzione del campo circolatorio polmonare, per le lesioni distruttive della tubercolosi, come vorrebbe Jaccoud. In un numero considerevole di casi si sarebbe trovata invece una dilatazione del ventricolo sinistro; in altri rimpiccolimento del cuore in tutti i suoi diametri.

Il De Giovanni nel suo interessantissimo lavoro pubblicato nella Gazzetta Veneta di scienze mediche, nel 1877, dopo aver esposto le osservazioni personali, assai numerose, viene alla conclusione che il cuore non si modifichi in modo corrispondente alle lesioni polmonari; e questa differente maniera di modificarsi del cuore è in rapporto con la diversa costituzione morfologica primitiva di tale organo, e alla diversa combinazione dei fatti anatomo-patologici che si realizza nei singoli casi.

Il dott. De Semo su 21 osservazioni, 5 volte trovò il ventricolo destro dilatato, 4 volte appena dilatato. In un caso trovò dilatazione del cuore destro con insufficienza dell'ostio; in 11 considerevole dilatazione del cuore destro. Il ventricolo sinistro lo vide dilatato in 3 casi, e in 5 più o meno ipertrofico. Il ricordato dottore molto giustamente fa notare che nella valutazione delle condizioni del ventricolo dobbiamo tener conto delle *resistenze polmonari*, dello *stato della fibra*, della *massa del sangue*, e dal prevalere di un fattore o dell'altro derivano sul cuore destro effetti diversi.

Mentre la letteratura è ricchissima di osservazioni e di ricerche riguardanti le lesioni endocardiche e pericardiche nell'infezione pneumonica, per quanto io abbia fatto delle indagini coscienziose, non ho trovato che prima di quest'anno sia stato pubblicato alcun lavoro che si riferisca alle alterazioni del miocardio in tale infezione. E se si pensa con quanta facilità la funzione circolatoria viene a turbarsi nei polmonitici, desta meraviglia il fatto che manchino, o almeno sieno molto scarse le ricerche sui cuori degli individui morti per infezione pneumonica.

Il Maragliano, esperimentando sugli animali sensibili al virus pneumonico, era venuto alla conclusione che i disturbi circolatori e cardiaci che si manifestano nei polmonitici si debbono riferire all'azione di questo virus sui gangli intracardiaci e sul sistema nervoso centrale, e non già ad alterazioni della fibra muscolare.

Nel marzo di quest'anno è comparso sulla Riforma medica un lavoro del dott. Cagnetto, il quale ha studiato 8 cuori di individui morti nel corso dell'infezione pneumonica. Tale autore ha riscontrato sempre una dilatazione del ventricolo destro. All'esame microscopico, in 4 casi trovò che la sostanza contrattile aveva assunto un aspetto reticolato, cioè presentava delle strie trasversali sottili, più distanti le une dalle altre di quello che sia normalmente, mentre le strie longitudinali rimanevano chiaramente visibili. In altri casi la fibra era completamente omogenea: in un caso fu riscontrata la segmentazione e la vacuolizzazione della fibra. Il nucleo si presentava nei diversi casi ora grande, vescicoloso, ora sottile, a bastoncino, intero o frammentato. In qualche caso moltiplicazione nucleare ma senza forme cariocinetiche: in un caso solo emorragie parenchimali. Nei cuori nei quali le alterazioni delle cellule muscolari erano palesi, fu pure notato un infiltramento leucocitico, ed una leggiera proliferazione del connettivo.

Alterazioni del miocardio sono state descritte anche in altre malattie infettive: come nell'eresipela da Jaccoud, nella scarlattina da Godhart, nella febbre puerperale da Coste: e queste alterazioni sono pressochè eguali a quelle riscontrate da tutti gli autori che abbiamo citato finora.

Col diffondersi dell'uso del cloroformio come anestetico generale, è sorta la necessità di studiare le alterazioni che questa sostanza è capace di produrre nei diversi organi.

Noi ci occuperemo di esporre solamente quello che riguarda il cuore.

Nothnagel in un pregievole studio sperimentale sul cloroformio, rilevò la degenerazione grassa del cuore per effetto di questa sostanza, e attribuì tale degenerazione all'alterazione dei globuli rossi. Lesioni identiche furono riscontrate da Strassman e da Ungar.

Ostertag nell'Istituto di Virchow ha fatto una serie di esperimenti su diversi animali, sottoponendoli a narcosi prolungate e ripetute: alcuni di questi morirono spontaneamente, altri furono uccisi. Il reperto anatomico fece rilevare quasi costantemente una degenerazione grassa delle fibre cardiache.

Thiem, Fischer, Fränkel, Bastianelli, Kast e Mester, trovarono la degenerazione grassa del cuore negli individui morti dopo una narcosi più o meno prolungata.

Aiello ha studiato comparativamente le alterazioni anatomiche esistenti in 6 cadaveri di individui morti dopo una narcosi, e quelle prodotte sperimentalmente nei cani. Anche nel cuore ha trovato delle alterazioni di grado e di intensità variabili, di natura infiammatoria e degenerativa, quali si riscontrano in altri avvelenamenti, in certe infezioni, e in certe intossicazioni, e quindi non caratteristiche del cloroformio.

Heintz nel cuore degli individui morti qualche giorno dopo una narcosi più o meno prolungata ha riscontrato la scomparsa della striatura trasversale o dei nuclei delle fibre: la sostanza muscolare frequentemente sostituita da una massa fibrillare o granulosa.

La degenerazione grassa l'ha riscontrata soltanto qualche rara volta come fatto eccezionale: frequentemente invece ha riscontrato la degenerazione segmen-

taria; ed una speciale alterazione che l'autore chiama ondulazione della fibra. Anche noi spessissimo abbiamo riscontrato questa ondulazione della fibra, ma non l'abbiamo nemmeno notata nei reperti istologici riguardanti le nostre osservazioni, giacchè crediamo che, anzichè una alterazione patologica sia un effetto dei trattamenti che i preparati hanno subito.

Le stesse alterazioni riscontrate nei cuori umani degli individui morti dopo una cloroformionarcosi, Heintz è riuscito a riprodurle sperimentalmente nei conigli, che uccideva, dopo averli sottoposti ripetutamente con un intervallo di tempo a narcosi più o meno prolungate. Conclude che il cloroformio può spiegare la sua azione sugli organi, specialmente sul cuore, anche tardivamente. Ammette un'azione chimica diretta del cloroformio sui tessuti, come sostiene Ungar.

Tedeschi dalle sue ricerche anatomo-patologiche e sperimentali sull'avvelenamento da cloroformio, agendo lungamente e intensamente, determina alterazioni organiche anatomicamente riconoscibili, delle quali il primo stadio è costituito dal rigonfiamento torbido, che, a seconda dei casi, si arresta terminando poi con una *restitutio ad integrum*, ovvero è seguito da un processo degenerativo più o meno grave e diffuso, e, più frequentemente, dalla degenerazione grassa. Il cuore è uno degli organi che prevalentemente sono colpiti.

In questi ultimi anni si sono studiate sperimentalmente le alterazioni del miocardio sia in seguito a stimoli locali, tossici e meccanici, sia in seguito a condizioni patologiche generali prodotte artificialmente.

Ribbert ha dimostrato che si possono avere focolai di miocardite quando insieme allo staffilococco piogeno aureo si inoculino le briciole che provengono dalla raschiatura delle patate sulle quali questo microorganismo è stato coltivato.

Rattone ha dimostrato che i bacilli di Eberth possono passare dal sangue nelle pareti dei vasi, e nei tessuti, e possono determinare per questa ragione effetti perniciosissimi sulla struttura e funzione del miocardio.

Mircoli ha studiato le alterazioni acute del miocardio in seguito a stimoli semplici e specifici. Si è servito dei conigli e delle cavie. Per aggredire il cuore, faceva un'incisione longitudinale un poco a sinistra dello sterno, e con tale incisione comprendeva la pelle e gli strati muscolari fino alle coste: asportava quindi un segmento della 4ª e 5ª cartilagine costale. Messo così allo scoperto il pericardio, o lo incideva e cauterizzava con un'ansa galvanica il miocardio in un punto; oppure con una siringa Tursini ad ago sottilissimo iniettava nella cavità pericardica una certa quantità di cultura in brodo di streptococco piogeno, o di pneumococco: riuniva poi con punti di sutura i diversi strati incisi. Nei conigli nei quali aveva praticata la causticazione con l'ansa galvanica, dopo due giorni riscontrò che le fibre muscolari attorno la zona cauterizzata avevano dei nuclei più grandi del normale, di una forma meno allungata tendente alla forma sferica: notò pure una leggiera infiltrazione del connettivo interstiziale.

Dopo tre giorni attorno alla stessa zona cauterizzata notò delle figure cariocinetiche, delle quali poche appartenevano ai nuclei delle fibre striate, e la massima parte appartenevano alle cellule del connettivo.

Dopo cinque giorni le forme cariocinetiche appartenenti alle fibre muscolari erano più numerose; nella zona necrosata le fibre muscolari sostituite da connettivo neoformato. Le fibre muscolari sane presentavano uno spazio chiaro perinucleare, con tutte le apparenze di un edema perinucleare. I conigli ai quali aveva iniettato nel pericardio la cultura di streptococco o di pneumococco, nella dose di 1 cc., morivano dopo 36-48 ore. All'autopsia riscontrò una pericardite fibrino purulenta intensissima. L'esame istologico rivelò una scarsa quantità di streptococchi disposti ad ammassi tra i fasci muscolari del miocardio, ove invece si notava una ricca infiltrazione di globuli bianchi che era causa del raggrinzamento e della distruzione delle fibre muscolari.

Nei conigli e nelle cavie, alle quali aveva praticato l'iniezione sottocutanea di 1/2-2 cc. di cultura in brodo di streptococco, e che erano morti dopo 4-5 giorni, osservò che una buona parte di questi streptococchi erano sparsi in modo diffuso tra le fibre muscolari del cuore, e in qualche punto penetrati all'interno di esse.

Le fibre erano raggrinzite, varicose; la loro striatura meno distinta, e in qualche punto scomparsa: i nuclei deformati, talora spezzettati, talori distrutti. Qua e là traccie di miocardite interstiziale.

Per l'introduzione diretta dello streptococco nel sangue, osservò il passaggio di quello nel miocardio, sia nel connettivo interstiziale, sia in forma di emboli nei vasi sanguigni; e oltre alle alterazioni regressive delle fibre, ebbe ad osservare delle zone necrotiche e degli ascessi embolici.

L'A. conclude da queste sue osservazioni, che, per qualunque via si sia fatta penetrare l'infezione streptococcica, le fibre non reagiscono mai in modo attivo a questo stimolo.

Per il pneumococco di Fränkel, iniettato nel pericardio sotto forma di cultura in brodo, non osservò mai il passaggio di questo microrganismo nel miocardio; nè le alterazioni delle fibre già descritte per lo streptococco: soltanto notò un risentimento del connettivo lungo i vasi sanguigni della superficie e dell'interno del miocardio.

Lo stesso autore in un caso di reumatismo acutissimo seguito da morte, riscontrò nel miocardio numerosi focolai micotici, costituiti in massima parte da streptococchi, e da qualche stafilococco piogeno, aureo e albo.

Le fibre attorno a questi focolai erano divaricate e raggrinzite; i nuclei erano deformati e poco colorabili.

Babes, negli animali ai quali aveva iniettato una certa quantità di cultura di bacilli della difterite, riscontrò nella generalità degli organi, compreso il miocardio, le stesse alterazioni che si hanno nella difterite umana.

Charrin, che ha praticato negli animali delle iniezioni con culture di bacillo piocianico, ha riscontrato nel miocardio alterazioni necrotiche del parenchima, infiammazioni reattive, ed in alcuni casi alterazioni scirrotiche del connettivo interstiziale.

Comba ha prodotto sperimentalmente la infezione difterica nei conigli, iniettando culture filtrate e non filtrate di bacillo di Löffler; ed ha potuto os-

servare che le alterazioni del miocardio prodotte dal bacillo di Löffler; sono identiche a quelle prodotte dalla cultura filtrata dello stesso microrganismo.

Tali alterazioni si riscontrano di frequente nelle cellule muscolari, ma possono riscontrarsi anche nel tessuto intestiziale e nei vasi, e sono analoghe a quelle che si hanno nella difterite umana e nelle altre malattie infettive.

Le ricerche di Eichorst, di Wassilief, di Arthaud e Butte, di Fantino, hanno stabilito che la sezione del vago e del simpatico determinano delle alterazioni nelle fibre cardiache e dei focolai di sclerosi nel miocardio.

Mollard e Regaud, fondandosi sui risultati delle ricerche di Comba, che cioè le alterazioni del miocardio, prodotte dal bacillo di Löffler, sono identiche a quelle prodotte dalla cultura filtrata dello stesso bacillo, hanno fatto delle numerose e accurate ricerche con culture filtrate, che innestavano nel cellulare sottocutaneo ai cani e alle cavie, e nelle vene ai conigli che servivano per le loro esperienze. I suddetti autori sono venuti alle seguenti conclusioni:

L'intossicazione difterica sperimentale determina costantemente delle lesioni del miocardio, e le fibre mnscolari sono la parte che primitivamente e costantemente viene attaccata. Le lesioni della fibra si riferiscono specialmente alla striatura, che in generale è meno manifesta o scomparsa del tutto, ma qualche volta può presentarsi esagerata. Si può riscontrare la degenerazione granulosa, ialina, e perfino la segmentazione della fibra. Più tardi la lesione si estende ai nuclei, che presentano dei vacuoli nel loro interno; e finalmente si può arrivare alla distrnzione completa della fibra.

Frequentissimamente possono riscontrarsi nella tunica media dei vasi delle lesioni analoghe a quelle delle fibre muscolari cardiache.

Da parte del tessuto interstiziale la sola alterazione rilevabile fu sempre un infiltramento linfoide secondario alla lesione muscolare, e che avrebbe l'ufficio di riassorbire i detriti muscolari, e particolarmente gli essudati sarcodici.

Tallqvist ha fatto delle ricerche sui conigli, ai quali aveva iniettato piccole quantità di coltura di streptococco, 1-4 cc. Le iniezioni praticate da tale autore erano o intravenose, o sottocutanee, o intraperitoneali o intracardiache.

Per aggredire il cuore, seguiva la tecnica stessa del Mircoli, che abbiamo di sopra descritta. Nella maggior parte dei casi ebbe a riscontrare una miocardite con le caratteristiche già note. Tale miocardite era accompagnata alcune volte da pericardite e da endocardite valvolare, molto più intense della miocardite stessa. Non riscontrò mai la miocardite segmentaria.

Nelle ricerche fatte iniettando la cultura direttamente nella parete del ventricolo sinistro, spesso riscontrò la formazione di un ascesso. L'autore conclude che l'infezione streptococcica nei conigli dà luogo a miocardite, con iperplasia del connettivo interstiziale, che conduce alla sclerosi del cuore.

Da tutto quello che siamo venuti fino ad ora esponendo, si vede che le alterazioni del cuore per effetto delle infezioni e degli avvelenamenti sono state assai diffusamente studiate: ciò non ostante questo argomento è ancora lontano dall'essere esaurito. Infatti, vi sono alcune infezioni nelle quali, almeno per quello che mi risulta dalla letteratura che ho potuto raccogliere, le alterazioni

del cuore non sono state affatto studiate, come il carbonchio, il tetano, ecc.; lo stesso si può dire per molte intossicazioni e per molti avvelenamenti.

Quest'anno solamente è uscito un primo lavoro sul miocardio dei polmonitici; e desta meraviglia il fatto che fino ad ora non si fosse fatta alcuna ricerca in proposito. Per questo avrei desiderato di raccogliere e studiare più che mi fosse stato possibile i cuori degli individui morti per polmonite. Ma sono stato poco fortunato, in quanto che l'infezione pneumonica quest'anno ha avuto in generale un decorso assai benigno, e sono stati pochi i polmonitici occorsi al tavolo anatomico, e di questi non tutti o per una ragione o per l'altra potevano servire alle mie ricerche.

III.

Le osservazioni che si sono fatte fino ad ora nelle diverse infezioni, hanno apparentemente portato a delle conclusioni diverse, e talvolta contradditorie; nondimeno nella maggior parte sono concordi fra loro: per cui già da qualche tempo è sorta nell'animo di taluni autori l'opinione che le alterazioni del miocardio in certe infezioni e in certe intossicazioni, non sieno esclusivamente caratteristiche di quelle determinate infezioni o intossicazioni, ma si possano riscontrare quale effetto prodotto da tutte quelle sostanze tossiche che vengono dal di fuori, o che si formano nell'organismo stesso in seguito ad alterato ricambio materiale, a difettosa eliminazione dei prodotti tossici della metamorfosi retrogrado: infine per le infezioni.

Appunto questo studio comparativo costituisce la parte più originale del nostro lavoro, che è il risultato di osservazioni macroscopiche e microscopiche tanto dei casi clinici occorsi al tavolo anatomico, quanto di osservazioni fatte sui cuori degli animali ai quali abbiamo sperimentalmente inoculato l'infezione o la rispettiva tossina.

Per le osservazioni riguardanti i casi clinici, abbiamo cercato di soddisfare a queste condizioni:

I. Che il soggetto fosse o giovane o di media età, ma non di età molto avanzata.

II. Che l'infezione che l'aveva condotto a morte fosse una infezione tipica, e non mista o complicata.

III. Che fosse morto da poco, per non avere occasione di sospettare alterazioni di natura cadaverica o putrefattiva.

Per la parte sperimentale ci siamo serviti dei cani e dei conigli, e ad essi abbiamo iniettato le tossine o le colture batteriche direttamente nella corrente sanguigna.

Ma siccome le alterazioni che avrei riscontrato nella fibra cardiaca in questo genere d'esperienze potevano essere l'effetto dell'alterata crasi sanguigna, anzichè della tossina o dei batteri iniettati, così ho cercato di fare agire le tossine di-

rettamente sulla fibra cardiaca, facendo delle iniezioni nella cavità pericardica o nel miocardio stesso.

Tecnica. — Per aggredire il cuore ho seguito il processo di Mircoli e di Tallqvist: soltanto ho portato a questo alcune modificazioni allo scopo di rendere meno grave che fosse possibile il trauma operatorio e di proteggere dall'esterno le parti profonde incise, perchè la ferita avesse un decorso asettico, più che fosse possibile. Perciò praticava sulla linea mediana dello sterno una incisione di 5 cm. che comprendeva la pelle e il cellulare sottocutaneo. Quindi 1 cm. circa all'esterno della linea marginale sinistra incideva i muscoli parallelamente alla incisione cutanea, e così arrivava sulle coste. Con grande cautela, e aiutandomi con una tenta smussa, tagliavo i muscoli intercostali e la pleura parietale in corrispondenza del 4° spazio intercostale.

Mediante piccoli uncini ottusi facevo divaricare quest'occhiello ad un assistente; con una piccola pinzetta a denti di topo finissimi afferravo il pericardio parietale, sollevandone una piega sottile, e poi facevo l'iniezione, servendomi o di una siringa di Pravaz ad ago sottilissimo, o di una siringa Tursini pure ad ago sottilissimo, a seconda della quantità della sostanza che volevo iniettare. Se volevo fare l'iniezione nel parenchima del miocardio, faceva in maniera di afferrare con la pinzetta oltre il pericardio anche il cuore, che delicatamente avvicinavo alla ferita toracica, e potevo così comodamente fare la mia iniezione. Facevo quindi una triplice sutura, dei muscoli profondi, dei muscoli superficiali e della cute. Con queste mie piccole modificazioni al metodo seguito da Mircoli e da Tallqvist, sono riuscito a diminuire notevolmente il trauma operatorio, risparmiando la resezione della 4ª e 5ª cartilagine costale, e, facendo l'incisione cutanea su una linea diversa da quella dell'incisione profonda, sono riuscito a proteggere molto di più dagli agenti esterni la ferita profonda, e con essa il cavo pleurico, in quanto che, a operazione finita, mi rimaneva completamente coperta dalla cute intatta.

Tecnica istologica. — Appena estratto il cuore dal cadavere o dall'animale morto, ne prendevo qualche piccolo frammento, e dopo averlo tenuto a macerare per alcune ore in una soluzione all'1 % di cloruro di sodio, ne facevo dei preparati a fresco per dissociazione, che poi trattavo con una soluzione di acido osmico 1 : 50, per vedere se esisteva o no la degenerazione grassa.

Per le ulteriori ricerche prendevo dei frammenti del ventricolo sinistro e del setto, che fissavo in liquido di Müller, e poi indurivo nella serie degli alcool; oppure li mettevo subito in alcool. Dopo averli inclusi in paraffina e sezionati, coloravo le sezioni con litio-carminio, qualcuna con ematossilina, ma con risultato meno felice; oppure, se mi volevo assicurare della presenza o no di microrganismi, li coloravo con metodi specifici, come col metodo di Gram per il carbonchio, ecc.

Ho preferito il litio-carminio, perchè è la sostanza che meglio mi ha corrisposto: nelle fibre sane colora in un bel rosa pallido la sostanza contrattile, mentre il nucleo si colora in un rosso più o meno intenso. Le fibre alterate si comportano diversamente a seconda dei casi.

Ed ora esporremo ad uno ad uno i risultati delle nostre ricerche, raggruppando sotto uno stesso paragrafo per ogni singola infezione tanto le osservazioni che si riferiscono ai casi clinici, quanto quelle sperimentali.

A) INFEZIONE TIFOSA.

I.

Osservazione I. — Cadavere di individuo di 25 anni, morto in 20ª giornata di malattia. Presentava focolai di broncopolmonite a destra.

Cuore leggermente flaccido. Esame a fresco negativo.

Nelle sezioni del cuore si osserva che il connettivo è fortemente edematoso: i capillari sono trombosati. In alcuni punti le fibre sono atrofiche, ma conservano la loro striatura: i nuclei sono ben visibili, e si ha deposito di pigmento. In alcune fibre è scomparsa la striatura: altre sono in preda ad una grande atrofia. Qua e là si notano fibre spezzettate. Dove il taglio è caduto trasversalmente alla fibra, è facile di poter constatare nel centro della fibra stessa delle piccole masse splendenti, non colorate, di degenerazione vitrea.

II.

Osservazione II. — Cadavere di giovanetto di 14 anni, morto in 45ª giornata di malattia.

Cuore pallido, anemico: alquanto dilatate le cavità ventricolari. Esame a fresco negativo.

Nelle sezioni: il connettivo è edematoso: la fibra è atrofica, e la sua striatura trasversale è poco manifesta. I nuclei sono aumentati di volume, e di numero.

In alcuni punti la fibra ha perduto le sue striature e si presenta omogenea: qua e la notasi una tendenza allo spezzettamento.

III.

Osservazione III. — Cadavere di donna di 24 anni, morta in 25ª giornata di malattia. Presentò fenomeni clinici i più tipici del collasso cardiaco.

Cuore assai flaccido. Esame a fresco negativo.

Nelle sezioni: edema del connettivo: stasi grandissima nei capillari. Fibra atrofica, con striatura trasversale poco evidente. In taluni punti la fibra si presenta con le note del rigonfiamento torbido; in altri è spezzettata.

IV.

Osservazione IV. — Cadavere di donna di 29 anni morta in 28ª giornata di malattia.

Cuore assai flaccido. Esame a fresco negativo.

Nelle sezioni: la striatura longitudinale è molto manifesta, e le fibre per la massima parte ci appariscono come sfibrillate. Notasi un deposito enorme di granuli di pigmento nerastro nell'interno della fibra. Proliferazione e aumento di volume dei nuclei.

V.

Osservazione V. — Cadavere di donna di 38 anni, morta per improvvisa paralisi cardiaca sull'inizio della convalescenza, dopo 40 giorni di malattia.

Cuore flaccido, ventricoli sfiancati. Sulla superficie anteriore del ventricolo destro in prossimità della punta notasi una *lacerazione del miocardio*, a margini sfrangiati, per la lunghezza di 2 centimetri circa.

Incipiente degenerazione grassa del fegato, rigonfiamento torbido dei reni: ulcerazioni multiple nell'ultima porzione del tenue.

Esame a fresco del cuore in vicinanza della lacerazione suddetta: spezzettamentc di una gran parte delle fibre nelle quali si nota pure la degenerazione granulo-grassosa. In un numero limitato di esse è scomparsa la striatura trasversale mentre permane ancora la longitudinale.

Nelle sezioni praticate in vicinanza del punto suddetto: edema del connettivo interstiziale, che ci apparisce come un tessuto mixomatoso. Gli spazi interstiziali sono fortemente aumentati. Infiltramento linfoide a focolai. Nessuna alterazione dei vasi. Enorme atrofia di alcune fibre. Altre ci si presentano varicose, con grande accumulo di pigmento nel loro interno. Nuclei con le note del rigonfiamento torbido. Qua e là segmentazione della fibra (v. Tavola, fig. 1ª) (1).

VI.

Osservazione VI. — Cadavere di donna di 35 anni morta in 20ª giornata di malattia.

Cuore pallido, flaccido. Esame a fresco negativo.

Congestione dei vasi capillari. Accumulo di leucociti nelle guaine perivasali. Atrofia della fibra con tendenza in certi punti alla degenerazione vitrea. Deposito di pigmento nerastro nell'interno delle fibre. Proliferazione dei nuclei, taluni dei quali hanno assunto una forma assai allungata.

VII.

Osservazione VII. — Cadavere di ragazza di 18 anni, morta in 50ª giornata di malattia.

Ulcerazioni profonde del tenue. Fegato con degenerazione grassa. Nefrite parenchimale.

Cuore flaccido. Esame a fresco negativo.

Connettivo e vasi niente di anormale. Le fibre si presentano atrofiche e cariche di pigmento. Notasi una certa tendenza allo spezzettamento. La striatura longitudinale è molto evidente, mentre la trasversale è quasi scomparsa. Proliferazione dei nuclei.

---

(1) Il presente caso fu oggetto di una comunicazione fatta dal dott. Benvenuti in una delle sedute del X Congresso di medicina interna tenuto in Roma nello scorso ottobre (vedi Gazzetta degli ospedali o delle cliniche, anno 1900). Di questo caso io mi ero già occupato nella mia tesi di laurea, presentata il 25 giugno 1899 e discussa coi signori professori Queirolo e Maffucci, nella quale tesi avevo esposto il reperto microscopico del cuore di cui conservo tuttora i preparati. Siccome il dottor Benvenuti sostenne in quella circostanza l'opinione che non si può avere rottura spontanea del cuore senza una precedente alterazione dei vasi, che doveva indubitatamente esistere anche nel caso in questione, tengo a dichiarare che, per quante ricerche accurate e minuziose io abbia fatto, non ho riscontrato alcuna alterazione vasale, nemmeno dei minimi vasi, che possa confermare l'opinione sostenuta dal dott. Benvenuti. Le mie osservazioni invece mi hanno indotto nella convinzione che nel presente caso si trattava di un focolaio circoscritto di miocardite, che avendo alterato profondamente le fibre muscolari, queste si erano spezzate e avevano determinato la rottura del cuore.

VIII.

Osservazione VIII. — Coniglio iniettato nel pericardio con 4 cc. di cultura attiva di tifo, morto dopo 13 giorni.

Pericardite fibrino-purulenta intensissima. Cuore flaccido.

Nelle sezioni: il pericardio appare ispessito, con grande neoformazione di vasi capillari, e proliferazione attiva di connettivo embrionale, cioè costituito da sole cellule. Stasi nei capillari del miocardio. La fibra è fortemente atrofica. Proliferazione dei nuclei (v. fig. 2ª).

IX.

Osservazione IX. — Coniglio iniettato nel pericardio con 4 cmc. di cultura attiva di tifo. Ucciso dopo 17 giorni. Pericardite adesiva in vicinanza della ferita. Stratificazioni fibrinose abbondanti.

Miocardite interstiziale, caratterizzata specialmente da un grande infiltramento linfoide. Enorme proliferazione dei nuclei. Striatura longitudinale manifesta, trasversale quasi scomparsa.

X.

Osservazione X. — Coniglio iniettato nel miocardio con 2 cmc. di cultura di tifo. Morto dopo 13 giorni. Miocardite interstiziale avanzatissima. Forte infiltramento linfoide tra fibra e fibra. Essudazione albuminosa. Atrofia della fibra. Segmentazione della medesima. In qualche punto degenerazione vitrea (1).

XI.

Osservazione XI. — Coniglio iniettato nel miocardio con 2 cmc. di cultura di tifo. Morto dopo 9 giorni.

Miocardite interstiziale con le caratteristiche già note. Atrofia della fibra. Scomparsa la striatura trasversale; la longitudinale è più manifesta che nelle fibre normali.

B) INFEZIONE PNEUMOCOCCICA.

I.

Osservazione XII. — Cadavere di donna di 40 anni, morta per polmonite crupale in 6ª giornata di malattia. Epatizzazione del lobo medio e inferiore del polmone di destra.

Cuore flaccido, dilatato.

Esame a fresco negativo.

Stasi fortissima nei capillari. Tipica atrofia pigmentaria della fibra, che si presenta assottigliata, con enorme accumolo di pigmento, sotto forma di granuli nerastri nel suo interno. La striatura longitudinale è molto spiccata; la trasversale è poco evidente. Notasi un certo grado di intorbidamento della fibra e dei nuclei (V. tavola, fig. 3ª).

---

(1) Le iniezioni intramiocardiche sono state sempre praticate con estrema lentezza, perchè il liquido iniettato avesse tempo di riassorbirsi, onde evitare gravi disturbi funzionali che sarebbero derivati dalla eccessiva distensione degli spazi interfascicolari.

II.

Osservazione XIII. — Cadavere di giovane di 22 anni, morta in 5ª giornata di malattia. Epatizzazione dei lobi inferiori di ambedue i polmoni.
Cuore di consistenza e colorito normali.
Esame a fresco negativo.
Stasi nei capillari. Edema del connettivo. La striatura della fibra in generale ben conservata. Però in certi gruppi di fibre notasi una certa tendenza alla segmentazione. Alcune fibre hanno un aspetto alquanto torbido: altre presentano nel loro interno un leggiero accumolo di granuli di pigmento.

III.

Osservazione XIV. — Coniglio al quale era stato innestato nella cavità peritoneale un frammento di polmone di bambino morto per broncopolmonite da diplococco di Fränkel. Morto dopo 3 giorni dall'innesto: fu riscontrato il diplococco nel sangue.
Cuore normale all'esame macroscopico.
Esame microscopico: infiltramento linfoide, degenerazione vitrea della fibra a focolai.
Proliferazione attiva dei nuclei.

IV.

Osservazione XV. — Coniglio innestato come il precedente. Morto dopo due giorni e mezzo di diplococcemia.
Cuore di aspetto normale, alquanto flaccido.
L'esame istologico fa rilevare un infiltramento linfoide a focolai. Stasi nei capillari. Segmentazione e degenerazione vitrea di moltissime fibre. Proliferazione dei nuclei.

V.

Osservazione XVI. — Coniglio innestato come i precedenti. Morto per diplococcemia dopo 3 giorni.
Cuore flaccido.
Stasi nei capillari. Focolai di vera miocardite interstiziale, con infiltramento linfoide, essudazione albuminosa, scollamento delle fibre. Qua e là segmentazione delle medesime e degenerazione vitrea.

C) INFEZIONE E INTOSSICAZIONE TUBERCOLARE.

I.

Osservazione XVII. — Cadavere di giovane di 27 anni.
Pleurite e peritonite tubercolare. Caseificazione delle glandule peribronchiali. Tubercolosi dell'apice del polmone di destra.
Cuore flaccido.
L'esame istologico rivela un forte edema del connettivo, tanto da aumentare grandemente gli spazi tra i fasci delle fibre. Fibra assottigliata, e in molti punti sfibrillata. Deposito di granuli di pigmento: leggiera proliferazione dei nuclei.

II.

Osservazione XVIII. — Cadavere di uomo di 32 anni. Tubercolosi polmonare degli apici al 3° stadio.

Cuore flaccido, anemico, giallastro.

Esame a fresco negativo.

Edema del connettivo. Infiltramento linfoide a focolai. Pigmentazione e sfibrillamento delle fibre. Proliferazione dei nuclei.

III.

Osservazione XIX. — Cadavere di uomo di 46 anni. Tubercolosi polmonare diffusa.

Cuore flaccido.

Esame a fresco:

Degenerazione granulo-grassosa della fibra a focolai.

Forte atrofia della fibra: pigmentazione e sfibrillamento della medes ima Tendenza alla segmentazione. Poco risentimento da parte dei nuclei.

IV.

Osservazione XX. — Cadavere di uomo di 35 anni, morto per tubercolosi polmonare al 3° stadio.

Cuore flaccido, di colorito rosso fosco.

Esame a fresco negativo.

Infiltramento linfoide a focolai. Atrofia e sfibrillamento della fibra, in corrispondenza dei focolai suddetti: pigmentazione. Enorme proliferazione dei nuclei.

V.

Osservazione XXI. — Cane del peso di kg. 5. 300. Innestato nella giugulare con mezzo cmc. di emulsione in brodo di cultura di bacillo tubercolare. Morto con tubercolosi miliare dopo 19 giorni.

Esame a fresco negativo.

Atrofia non molto avanzata delle fibre. Sfibrillamento di alcune di esse. Nuclei molto appariscenti. Focolai di miocardite interstiziale (V. tavola, fig. 4ª).

VI.

Osservazione XXII. — Cane del peso di kg. 9. 600 iniettato nella giugulare con mezzo cmc. di emulsione in brodo di bacillo tubercolare. Morto dopo 15 giorni con tubercolosi miliare.

Infiltramento linfoide a focolai. Notansi pure sparsi qua e là dei focolai emorragici.

Grande atrofia e segmentazione delle fibre.

In alcuni punti hanno perduto completamente le due striature e sono divenute omogenee con tendenza alla degenerazione vitrea.

VII.

Osservazione XXIII. — Coniglio iniettato nel pericardio con 0. 10 cmc. di tubercolina; ucciso dopo 14 giorni.

Pericardite adesiva.

Atrofia avanzatissima delle fibre, che però conservano le loro striature. Forte proliferazione dei nuclei.

VIII.

Osservazione XXIV. — Coniglio iniettato nel miocardio con 0.10 cmc. di tubercolina. Ucciso dopo 21 giorno.

Atrofia della fibra, proliferazione dei nuclei, che appariscono più grossi del normale e deformati.

IX.

Osservazione XXV. — Coniglio iniettato nel pericardio con 0.50 cmc. di tubercolina. Ucciso dopo 12 giorni.

Pericardite fibrinosa intensissima.

Atrofia della fibra. Forte proliferazione dei nuclei.

X.

Osservazione XXVI. — Coniglio iniettato nel miocardio con 0.50 cmc. di tubercolina. Muore dopo 3 giorni e mezzo.

Stasi nei capillari. Vera necrosi della fibra muscolare con avanzata degenerazione ialina.

D) INFEZIONE E INTOSSICAZIONE DIFTERICA.

I.

Osservazione XXVII. — Bambino morto per paralisi cardiaca in 14ª giornata di malattia. Traccie minime di membrane difteriche nella laringe. Furono fatte delle culture su placca, dalle quali potè isolarsi il bacillo di Löffler.

Cuore flaccido, sfiancato.

Miocardite interstiziale tipica. Forte edema ed enorme infiltramento linfoide, del connettivo interstiziale. Le fibre ci si presentano atrofiche: la loro striatura, sebbene meno evidente del normale, persiste ancora. Gli spazi tra fibra e fibra sono considerevolmente aumentati, tanto che queste ci appariscono molto allontanate le une dalle altre (V. figura 5ª).

II.

Osservazione XXVIII. — Cane del peso di kg. 9.00, iniettato nella giugulare con tossina difterica nella proporzione di 0.03 cmc. per kg., morto dopo 4 giorni.

Piccoli focolai di infiltramento linfoide. In generale le fibre ci si presentano di aspetto normale. In talune la striatura trasversale è poco evidente, mentre è ben conservata la longitudinale. Alcune hanno perduto ambedue le striature e tendono a divenire omogenee. In generale notasi una grande atrofia ed una proliferazione dei nuclei.

III.

Osservazione XXIX. — Cane del peso di kg. 3.130, iniettato nella giugulare con tossina difterica nella proporzione di 0.02 cmc. per kg., morto dopo 9 giorni.

Grande atrofia della fibra, la quale però conserva assai bene la sua striatura. Scarsa proliferazione dei nuclei che appariscono intensamente colorati.

IV.

Osservazione XXX. — Cane del peso di kg 12.300, iniettato nella giugulare con tossina difterica nella proporzione di 0.03 per kg., morto dopo 9 giorni.

Fibra atrofica. La striatura trasversale è scomparsa, la longitudinale persiste. Nuclei aumentati di volume e di numero.

V.

Osservazione XXXI. — Cane del peso di kg. 16.340, iniettato nella giugulare con tossina difterica nella proporzione di 0.03 cmc. per kg, morto dopo 9 giorni.

Cuore estremamente flaccido, anemico. Ventricoli fortemente dilatati.

Grande atrofia della fibra. Degenerazione vitrea molto avanzata a focolai. Connettivo interstiziale normale.

VI.

Osservazione XXXII. — Cane del peso di kg. 5.840, iniettato nella giugulare con tossina difterica nella proporzione di 0.03 cmc. per kg., morto dopo 9 giorni.

Cuore pallido, flaccido.

Grande atrofia della fibra; tendenza allo spezzettamento. Proliferazione dei nuclei.

VII.

Osservazione XXXIII. — Cane del peso di kg. 9.300, iniettato con tossina difterica nella proporzione di 0.03 cmc. per kg. Muore dopo 14 giorni.

Cuore flaccido.

Nel setto si riscontra una atrofia avanzatissima della fibra e segmentazione della medesima. Focolai sparsi di tipica degenerazione vitrea. Delle fibre degenerate alcune non hanno fissato affatto la sostanza colorante, e si presentano di un aspetto omogeneo, ialino, tendente al giallastro: il nucleo o è scomparso, oppure si intravede appena attraverso la massa degenerata. Altre fibre si presentano degenerate nella parte loro centrale, mentre alla periferia rimane una sottile listarella di tessuto ancora colorabile. Le fibre degenerate sono nettamente separate le une dalle altre. Il connettivo è normale.

Nelle sezioni del ventricolo sinistro si osserva che le fibre in alcuni punti conservano la loro striatura normale, però si nota in esse la tendenza alla segmentazione. In altri punti le fibre sono atrofiche e presentano un grado incipiente di degenerazione vitrea (V. figura 6ª).

VIII.

Osservazione XXXIV. — Coniglio iniettato nel pericardio con 0.06 cmc. di tossina difterica, morto dopo 16 ore.

Stasi nei capillari. Rigonfiamento torbido della fibra. Sfibrillamento. In qualche punto proliferazione dei nuclei.

IX.

Osservazione XXXV. — Coniglio iniettato nel pericardio con 0.06 cmc. di tossina difterica, morto dopo 40 ore.

Pericardite fibrinosa intensa.

La striatura longitudinale della fibra è molto manifesta e si arriva persino allo sfibrillamento. Degenerazione ialina a focolai.

In alcuni punti si ha il processo di miocardite interstiziale vera e propria (V. tavola, fig. 7ª), con infiltramento linfoide, essudazione fibrinosa interstiziale, ecc. La fibra nei focolai di miocardite o è segmentata, o è necrosata e trasformata in un detrito granuloso. Il processo di miocardite si ha specialmente attorno i vasi, e si riscontra persino nel muscolo papillare, ove si può osservare ancora la degenerazione cerea della fibra. In generale si ha una grande proliferazione dei nuclei.

X.

Osservazione XXXVI. — Coniglio iniettato nel miocardio con 0.06 cmc. di tossina difterica, morto dopo 14 giorni.

Grande atrofia della fibra. Rigonfiamento torbido della medesima, sfibrillamento nel senso longitudinale. Nuclei molto piccoli.

XI.

Osservazione XXXVII. — Coniglio iniettato nel pericardio con 0.06 cmc. di tossina difterica. Ucciso dopo 40 giorni.

Esame a fresco: degenerazione grassa di alcune fibre.

Atrofia della fibra e dei nuclei. Degenerazione ialina a focolai. La striatura trasversale è in generale poco evidente, la longitudinale è assai manifesta. Nelle sezioni trasversali delle fibre si notano delle gocce splendenti più o meno grandi di grasso nell'interno delle fibre stesse.

XII.

Osservazione XXXVIII. — Coniglio innestato nel miocardio con 0.06 cmc. di tossina difterica. Ucciso dopo 32 giorni. Grande degenerazione ialina della fibra a focolai.

(*Continua*).

Tip. Nazionale di G. Bertero. L. Trimani, *segr. resp.*

(48)

Anno VIII. Roma, marzo 1901 Vol. VIII-M. (fasc. 4).

IL POLICLINICO

SEZIONE MEDICA

DIRETTA DAL

Prof. GUIDO BACCELLI

Direttore della Regia Clinica medica di Roma

SOMMARIO.

I.

ISTITUTO DI ANATOMIA PATOLOGICA DELLA R. UNIVERSITÀ DI PISA
diretto dal Prof. A. MAFFUCCI

Il miocardio nelle infezioni, intossicazioni, avvelenamenti

RICERCHE ANATOMO-PATOLOGICHE E SPERIMENTALI

del dott. GIUSEPPE GIACOMELLI.

(*Continuazione e fine, vedi fasc. 3*).

E) INFEZIONE CARBONCHIOSA.

I.

OSSERVAZIONE XXXIX. — Cane iniettato nella giugulare con 20 cmc. di cultura attiva di carbonchio; morto spontaneamente dopo un mese e 18 giorni.
Cuore flaccido.
Le sezioni sono state colorate col metodo di Gram.
Stasi nei capillari. Piccoli focolai emorragici. Assenza delle due striature. Segmentazione di alcune fibre; altre ci si presentano con l'aspetto omogeneo, semitrasparente della degenerazione vitrea. Proliferazione dei nuclei, assenza di bacilli.

II.

OSSERVAZIONE XL. — Cane iniettato nella giugulare con 15 cmc. di cultura attiva di carbonchio, morto spontaneamente dopo 62 ore.
Cuore di aspetto normale.
Colorazione col metodo di Gram.
Intorbidamento della fibra che ha poca tendenza a fissare il colore: però conserva assai bene le sue striature. In qualche punto i nuclei sono aumentati di volume. Assenza di bacilli.

III.

Osservazione XLI. — Cane iniettato nella giugulare con 15 cmc. di cultura attiva di carbonchio, morto dopo 3 giorni. Edema gelatinoso emorragico in vicinanza della giugulare sinistra, dove fu fatta l'iniezione.

Enorme ipertrofia concentrica del ventricolo sinistro.

Colorazione col metodo di Gram.

Edema del connettivo interstiziale. Conservata la striatura: in taluni punti la striatura trasversale appare più manifesta del normale: rigonfiamento torbido dei nuclei; assenza di bacilli.

IV.

Osservazione XLII. — Cane iniettato nella giugulare con 20 cmc. di cultura di carbonchio. Ucciso dopo 4 mesi.

Cuore flaccido.

Colorazione col metodo di Gram.

Stasi nei capillari. Grande atrofia della fibra, conservate però le striature: tendenza alla segmentazione. In qualche punto si ha una necrosi vera e propria del miocardio, e le fibre sono ridotte ad un detrito granuloso.

V.

Osservazione XLIII. — Cane iniettato nella giugulare con 15 cmc. di cultura attiva di carbonchio; morto dopo 3 giorni e 8 ore.

Cuore flaccido, dilatato.

Colorazione col metodo di Gram.

Forte stasi nei capillari. Fibra in generale ben conservata. La striatura trasversale è molto più manifesta della longitudinale. In qualche punto notasi una certa tendenza alla segmentazione. Rigonfiamento torbido dei nuclei. Assenza di bacilli.

F) AUTOINTOSSICAZIONE INTESTINALE.

I.

Osservazione XLIV. — Cadavere di uomo di 35 anni morto per occlusione intestinale da volvulo.

Cuore flaccido, dilatato.

Esame a fresco: segmentazione della fibra. — Miocardite segmentaria tipica. Enorme accumolo di granuli di pigmento nerastro nell'interno delle fibre segmentate. I segmenti sono allontanati fortemente gli uni dagli altri per scomparsa del cemento intercellulare. I nuclei hanno subìto il rigonfiamento torbido e ci appariscono molto opachi.

(V. tavola, fig. 8').

II.

Osservazione XLV. — Cadavere di uomo di 45 anni, morto per paralisi cardiaca in seguito ad occlusione intestinale. Previa cloroformionarcosi era stata resecata una porzione di tenue necrosata. Asepsi completa della ferita addominale e del peritoneo. Degenerazione grassa acuta del fegato e dei reni. Ateromasia delle arterie periferiche e dell'aorta.

Cuore flaccido.

Esame a fresco: degenerazione grassa a focolai. Scomparsa della striatura trasversale nella maggior parte delle fibre.

Vasi con endo e periarterite. Miocardite interstiziale manifestamente di vecchia data, caratterizzata da un aumento considerevole del connettivo, che si presenta con le note di un tessuto adulto. Miocardite segmentaria meno avanzata del caso precedente (1).

G) AVVELENAMENTO MERCURIALE.

I.

Osservazione XLVI. — Cadavere di uomo di 32 anni, con sifilide costituzionale al secondo stadio, morto per intossicazione mercuriale in seguito ad alcune iniezioni di pochi centigrammi di calomelano. Nefrite parenchimale acuta.

Cuore flaccido.

Miocardite segmentaria assai avanzata con le caratteristiche già note. Notevole aumento di volume dei nuclei.

H) AVVELENAMENTO DA CLOROFORMIO.

I.

Osservazione XLVII. — Cadavere di donna di 40 anni operata, previa cloroformionarcosi, d'isterectomia addominale per fibromioma uterino, morta due giorni dopo l'operazione con fenomeni di collasso cardiaco.

Degenerazione grassa acuta del fegato e dei reni.

Cuore flaccido

Edema del connettivo interstiziale. Miocardite segmentaria assai avanzata. Nuclei normali.

II.

Osservazione XLVIII. — Cadavere di uomo di 59 anni, operato, previa cloroformionarcosi, di amputazione della lingua per carcinoma. Morto 3 giorni dopo l'operazione con fenomeni tipici di collasso cardiaco.

Fegato con rigonfiamento torbido. Reni con degenerazione grassa.

Cuore flaccido, pallido.

Esame a fresco: degenerazione granulo-grassosa della fibra: segmentazione della medesima, atrofia avanzatissima delle fibre. Leggiera segmentazione delle medesime. Proliferazione dei nuclei.

---

(1) Aggiungo a questa parte due osservazioni che ho avuto occasione di praticare di recente, mentre il manoscritto di questo lavoro era presso la Direzione del giornale. Nella prima si trattava di una donna di media età morta in 10ª giornata di puerperio, per improvvisa paralisi cardiaca. Presentò negli ultimi giorni della sua vita disturbi gastro-enterici, con elevazione termica soltanto poche ore prima della morte. All'autopsia si potè escludere qualsiasi processo infettivo. L'esame del cuore ci rilevò una tipica miocardite segmentaria colle caratteristiche già note.

Il secondo caso riguarda un giovane di 26 anni morto in seguito a occlusione intestinale per invaginamento di un'ansa dell'ileo. All'esame microscopico si notò: atrofia avanzata della maggior parte delle fibre, nelle quali erano scomparse le due striature; aspetto omogeneo delle fibre stesse.

III.

Osservazione XLIX. — Cadavere di uomo di 56 anni, operato, previa cloroformionarcosi, di amputazione della lingua per carcinoma. Morto 4 giorni dopo l'operazione per paralisi cardiaca.

Cuore estremamente flaccido, sfiancato, specialmente il ventricolo destro.

Esame a fresco negativo.

Grande quantità di pigmento nella fibra. Focolai di miocardite segmentaria. Striatura longitudinale e trasversale ben conservata. Nuclei di aspetto normale.

IV.

Osservazione L. — Cadavere di donna di 48 anni, operata, previa cloroformionarcosi, d'isterectomia addominale per fibromioma. Morta dopo 48 ore per paralisi cardiaca.

Fegato e reni con degenerazione grassa acuta.

Cuore flaccidissimo, giallastro. Ventricolo destro fortemente dilatato.

Esame a fresco negativo.

Segmentazione avanzatissima della fibra. Aumento di volume dei nuclei.

V.

Osservazione LI. — Cadavere di uomo di 65 anni, operato previa cloroformionarcosi di estirpazione di un tumore del mesentere; morto dopo 3 giorni. Asepsi completa della ferita chirurgica e del peritoneo.

Fegato con rigonfiamento torbido. Leggiera nefrite parenchimale.

Cuore flaccido. Ventricolo destro assottigliato e dilatato. Ateromasia delle arterie coronarie.

Le fibre, per la massima parte, appariscono spezzettate. Qua e là focolai sparsi di necrosi del miocardio ove le fibre sono trasformate in un detritus granuloso. Nelle fibre apparentemente più sane è scomparsa del tutto la striatura trasversale, e la longitudinale è appena visibile. Deposito di pigmento.

VI.

Osservazione LII. — Cadavere di bambino di anni 5. Operato previa narcosi cloroformica d'ernia inguinale a destra; morto per paralisi cardiaca dopo 24 ore. Asepsi completa della ferita chirurgica.

Fegato e reni con degenerazione grassa acuta. Cuore flaccido, dilatato. Ventricolo sinistro di colorito giallastro.

Esame a fresco: degenerazione granulo-grassosa scarsissima.

Scomparsa delle due striature delle fibre. Degenerazione ialina a focolai. Rigonfiamento dei nuclei.

l) AZIONE TARDIVA DELLE SOSTANZE TOSSICHE SULLA FIBRA CARDIACA.

Raggruppo sotto questo titolo due osservazioni di un'importanza straordinaria, perchè si riconnettono con una questione non ancora risoluta, quale è quella della causa della morte improvvisa in certi operati d'ernia. Di tale questione si è occupato recentemente il prof. Banti: ma i due casi che qui sotto vado esponendo, secondo me, non rientrano fra quelli studiati del prof. Banti e debbono essere interpetrati diversamente.

I.

Osservazione LIII. — Cadavere di uomo di 58 anni, alcoolista. Operato di erniotomia bilaterale, previa anestesia morfo-cocainica. Morto dopo 13 giorni per paralisi cardiaca. Fegato e reni normali. Discreta quantità di liquido siero-sanguinolento nel pericardio.

Cuore flaccidissimo e dilatato. Ventricoli assottigliati con carni atrofiche.

Esame a fresco del cuore negativo.

Nelle sezioni si riscontra la classica forma della miocardite segmentaria, già descritta nel primo caso del paragrafo delle autointossicazioni intestinali.

II.

Osservazione LIV. — Cadavere di giovane di 22 anni, operato, previa cloroformionarcosi, d'ernia inguinale a destra. Morto improvvisamente per paralisi cardiaca 7 giorni dopo l'operazione.

Ciste da echinococco del fegato. Congestione dei reni.

Cuore flaccido, specialmente il ventricolo destro, che presenta le sue carni molto assottigliate.

Nelle sezioni si nota una grande atrofia della fibra, e tendenza alla segmentazione.

Proliferazione dei nuclei.

Per le alterazioni che abbiamo riscontrato nel cuore di questi due soggetti, noi ammettiamo che la paralisi cardiaca sia avvenuta per queste stesse alterazioni, le quali, alla loro volta, sono dovute all'azione tardiva dell'anestetico impiegato. E questo si comprende facilmente che possa essere avvenuto nel secondo caso, nel quale, sebbene in piccola quantità, fu adoperato il cloroformio: ma possiamo intepretare alla stessa maniera anche il primo caso, se si pensa che il soggetto era un alcoolista cronico, e le fibre cardiache molto probabilmente dovevano essere già più o meno alterate, e quindi l'azione di una minima quantità di sostanza tossica è bastata per produrre tali alterazioni da determinare la paralisi cardiaca.

Che le sostanze tossiche possano spiegare anche tardivamente la loro azione sui diversi organi, è un fatto ormai accertato; e il prof. Maffucci nelle cavie morte, dopo 4 mesi e 4 mesi e mezzo dall'innesto dei prodotti tossici del bacillo tubercolare, ha potuto riscontrare alterazioni dei diversi organi e specialmente del cuore, che presentava le sue fibre atrofiche, scomparsa della striatura trasversale, rigonfiamento torbido e proliferazione dei nuclei, e infiltramento linfoide.

CONSIDERAZIONI.

Le lesioni che abbiamo potuto riscontrare nei singoli casi da noi studiati sono state descritte dai diversi autori citati nella parte seconda di questo lavoro: però le nostre osservazioni sono alquanto discordi da quelle dei suddetti autori circa la presenza di una lesione piuttosto che di un'altra in una data infezione, ed anche circa il meccanismo col quale, secondo alcuni, queste altera-

zioni del muscolo cardiaco si determinerebbero. Così la degenerazione granulosa e la degenerazione grassa della fibra che, secondo alcuni, sarebbero le alterazioni che più frequentemente si sogliono incontrare nelle infezioni e nelle intossicazioni, noi l'abbiamo riscontrate tanto poche volte, che possiamo quasi asserire che costituiscono un fatto eccezionale. E non siamo noi i primi che abbiamo questa convinzione, giacchè alla stessa conclusione era venuto il dott. De Semo nelle sue ricerche sul cuore dei tubercolosi. Invece con straordinaria frequenza noi abbiamo osservato delle alterazioni della striatura della fibra, consistenti ora nella scomparsa della striatura trasversale, che è quella che in generale più precocemente si altera: ora nella scomparsa della longitudinale, ora di tutte e due. Ma queste striature non solo possono divenire meno evidenti e scomparire del tutto, ma qualche volta possono presentarsi più accentuate del normale, ed anche in questo caso la striatura trasversale è quella che più precocemente e più manifestamente viene alterata.

Due generi di alterazioni della fibra cardiaca, che la maggior parte degli autori ha poco messo in evidenza, e che noi abbiamo riscontrato nella maggior parte delle nostre osservazioni, riguardano i nuclei e la segmentazione della fibra. I nuclei spessissimo li abbiamo trovati proliferati fortemente, tanto che sotto al campo del microscopio ne appariva un numero straordinario, e ora avevano subìto il rigonfiamento torbido, ora erano deformati in modo diverso.

Merita speciale menzione la segmentazione della fibra, che abbiamo riscontrato quale lesione assai frequente, in ispecial modo nelle intossicazioni e negli avvelenamenti acuti. In questi casi tale lesione era tanto avanzata da costituire la vera miocardite segmentaria del Renaut con le sue note caratteristiche. E queste osservazioni varranno a confermare una volta di più che non si tratti di una lesione o di una alterazione essenziale del cuore, e che quindi il concetto primitivo del Renaut non sia esatto.

Raramente noi abbiamo potuto riscontrare alterazioni riguardanti i vasi, e, se queste esistevano, non erano di grande importanza e consistevano in una stasi specialmente dei capillari. Rispetto al connettivo, spesso lo abbiamo riscontrato edematoso, con infiltramento linfoide più o meno avanzato, con presenza di essudato albuminoso o fibrinoso, infine con tutte le note caratteristiche della infiammazione; ma non abbiamo mai riscontrato la grande proliferazione del connettivo, che Hayem ed altri hanno descritto. E, a proposito di queste alterazioni del connettivo, giova fare notare che esistevano specialmente in quei casi nei quali si aveva la presenza di microrganismi nel cuore stesso, sia perchè vi erano pervenuti col circolo sanguigno o linfatico, o perchè erano stati sperimentalmente iniettati nel miocardio o nel pericardio: invece non si ebbe mai risentimento da parte del connettivo, nei casi clinici di avvelenamento e di intossicazione, e in quei casi sperimentali, nei quali, invece delle culture dei microrganismi, avevamo iniettato la sola tossina.

L'assenza quasi costante di alterazioni da parte dei vasi ha per noi un'importanza capitale, perchè ci dimostra essere infondato, o almeno non sempre vero il concetto di molti autori, fra i quali Hayem e Martin che attribuiscono

ad una alterazione delle pareti dei vasi, le alterazioni del miocardio, che a quello sarebbero strettamente legate.

Invece le nostre osservazioni hanno confermato l'altra osservazione dello Hayem, che cioè le alterazioni delle fibre siano più o meno avanzate a seconda della maggiore o minore durata, e della maggiore o minore intensità della infezione.

Circa il meccanismo col quale le alterazioni della fibra cardiaca si determinano, noi crediamo che questo consista essenzialmente nell'azione diretta delle tossine batteriche, e dei veleni sulla fibra cardiaca stessa: è questa un'azione chimica che induce tali modificazioni nella composizione della sostanza contrattile di preferenza, e nel suo ricambio materiale, da alterarla profondamente. E in favore di questa ipotesi ci sembra che stieno le osservazioni fatte sui cuori di animali ai quali avevamo iniettato la tossina nel pericardio, o direttamente nel miocardio stesso. Quindi per spiegare anche le alterazioni che si riscontrano nei diversi avvelenamenti e intossicazioni, non è necessario attribuirle alle modificazioni avvenute nella composizione chimica del sangue, o alla distruzione dei corpuscoli rossi, come ha pensato il Nothnagel per l'avvelenamento da cloroformio; ma anche queste sono l'effetto dell'azione diretta del veleno, o delle sostanze tossiche circolanti nel sangue o nella linfa sulla fibra cardiaca.

In generale le lesioni che abbiamo riscontrato nei cuori degli animali da esperimento si rassomigliano perfettamente a quelle riscontrate nei cuori dei diversi casi clinici. A questo proposito però bisogna fare notare una cosa: mentre nei casi clinici con straordinaria frequenza abbiamo potuto osservare la segmentazione della fibra; questo è un fatto rarissimo nei casi sperimentali, nei quali predomina invece lo sfibrillamento nel senso longitudinale, e mai abbiamo potuto constatare la vera miocardite segmentaria nella sua forma tipica.

Si tratta di una diversa maniera di comportarsi della fibra cardiaca dell'uomo e di quella degli animali rispetto alle tossine batteriche? Oppure questo fatto si deve alle alterazioni preesistenti, per infezioni o intossicazioni pregresse, alle quali più facilmente l'uomo che non gli altri animali può andare incontro? Noi crediamo più probabile questa seconda ipotesi, per la quale fra le altre, stanno in favore le osservazioni 45ª e 50ª (alcoolismo).

Confrontando fra loro le diverse alterazioni della fibra cardiaca che si possono avere nelle infezioni, intossicazione, ecc., non riuscirà difficile comprendere con quale meccanismo si determini la paralisi cardiaca.

Tralasciamo per ora di parlare di alterazione dei nervi e dei gangli intracardiaci che, sebbene non ancora studiate tuttavia debbono esistere: solamente nelle alterazioni della fibra noi troviamo una ragione più che sufficiente per spiegare questa paralisi. Infatti quasi costantemente abbiamo osservato delle alterazioni della sostanza contrattile: ora era una semplice modificazione della striatura, ora questa era scomparsa; certe volte esisteva la pigmentazione: altre volte si aveva degenerazione ialina, cerea, ecc; o, pur conservando integra la sua striatura, la fibra era più o meno atrofica. E queste lesioni della fibra hanno un grandissimo valore per spiegare il meccanismo della paralisi cardiaca; poichè,

lasciando da parte la questione se sia più accettabile l'uno o l'altro degli schemi proposti dagli autori riguardo al modo di funzionare delle fibre striate, è un fatto ormai indiscutibile che la normale striatura della fibra è condizione indispensabile per la contrazione della medesima, e che quindi, se quella è alterata nella maggior parte delle fibre del miocardio, o anche di uno solo dei ventricoli, la paralisi cardiaca è inevitabile.

CONCLUSIONI.

I. — Nelle infezioni, intossicazioni, avvelenamenti, si hanno costantemente alterazioni più o meno rilevanti del miocardio.

II. — Queste alterazioni raramente interessano il connettivo interstiziale, più raramente i vasi, ma di preferenza si riscontrano nella fibra cardiaca.

III. — Le alterazioni del connettivo sono generalmente legate alla presenza di microrganismi nel connettivo stesso; e consistono in un infiltramento linfoide più o meno diffuso, nella presenza di un essudato albuminoso o fibrinoso, nell'edema del connettivo stesso.

IV. — Fra le lesioni dei vasi e del connettivo e quelle delle fibre non esiste alcun rapporto di causa ad effetto: infatti si possono avere alterazioni della fibra senza alterazioni del connettivo, e viceversa.

V. — Le alterazioni della fibra cardiaca sono più o meno avanzate a seconda dell'intensità e della durata dell'infezione: e dalla semplice atrofia e scomparsa della striatura, vanno alla degenerazione grassa, ialina, alla segmentazione e allo sfacelo della fibra stessa.

VI. — Non esistono lesioni anatomiche caratteristiche di una data infezione o di un dato avvelenamento; ma un determinato processo degenerativo o un'altra determinata alterazione la possiamo trovare più o meno accentuata in qualsiasi infezione, ecc.

VII. — Le lesioni che si riscontrano nel cuore dell'uomo, si possono riprodurre sperimentalmente negli animali.

VIII. — Le alterazioni della fibra cardiaca sono dovute all'azione diretta della tossina batterica o del veleno, organico o minerale sulla fibra stessa.

IX. — Le alterazioni della fibra nella maggior parte dei casi sono sufficienti da sole a produrre la paralisi cardiaca.

*
* *

Ed ora mi sia permesso di esprimere pubblicamente la mia più sentita gratitudine verso il mio illustre maestro prof. Maffucci, che vivamente si è interessato di questo modestissimo lavoro, e mi fu largo di aiuti morali e materiali.

Pisa, luglio 1899.

BIBLIOGRAFIA.

1. Hayem. *Sulle miositi sintomatiche.* Archivi di Fisiologia normale e patologica, vol. III.
2. Netter. *Sull'endocardite vegetante ulcerosa d'origine pneumonica.* Loc. cit., 15 agosto 1886.
3. Roger. *Veleno cardiaco d'origine microbica.* Loc. cit., 1893, aprile.
4. Mircoli. *Sulle alterazioni acute del miocardio per stimoli semplici e specifici.* Arch. delle Scienze mediche, vol. XII, n. 1.
5. Charrin e Bardier. *Influenza delle tossine sul cuore.* Loc. cit., 1897, n. 3.
6. Courmont e Duyon. *Contributo agli effetti della tossina colerica.* 1896, 4.
7. Bardier. *Action de l'extrait capsulaire sur le coeur du lapin.* 1898, n. 2.
8. Enriquez e Hallion. *Effetti della tossina difterica sulla circolazione e respirazione.* Arch. di Fisiologia norm. e pat., 1898, n. 2.
9. Petrone. *Sulla miocardite cronica interstiziale ipertrofica idiopatica.* Lo Sperimentale, 1882, febbraio.
10. De Semo. *Il miocardio nei tubercolosi.* Roma, 1895.
11. Baccelli. *Patologia del cuore e dell'aorta.* Roma, 1867.
12. Birch-Hirschfeld. *Anatomia patologica.* Napoli, 1885.
13. Id. *Manuale di patologia generale.*
14. Brun Baurdeaux. *Contribution à l'étude des maladies du coeur droit dans la phtisie pulmonaire.* Paris, 1878.
15. De Giovanni. *Sulla tisi polmonare.* Napoli, 1887.
16. Id. *Il cuore nei tisici.* Lezioni. Gazzetta medica di Torino, 1893, 8.
17. Hefter. *Étude sur les relations de la phtisie pulmonaire avec les maladies du coeur.* Paris, 1887.
18. Raynaud. Dictionnaire de Jaccoud.
19. Maffucci. *Sull'azione tossica dei prodotti del bacillo della tubercolosi.* Roma, 1892.
20. Id. *Ricerche sperimentali sui prodotti tossici del bacillo tubercolare.* Comunicazione letta all'undecimo Congresso medico internazionale di Roma, 1894.
21. Id. *Sui prodotti tossici del bacillo tubercolare. Ricerche sperimentali.* Policlinico, gennaio 1895.
22. Desnos e Huchard. *Des complications cardiaques dans la variole et notamment dans la miocardite varioleuse.* Union médicale, 70-71.
23. Hayem. *Leçons sur les manifestations cardiaques de la fièvre tiphoïde.* Progrès médical, 1875.
24. Jaccoud. *Note sur les phlegmasies cardiaques liées à l'érysipèle de la face.* Paris, 1874.
25. Sevestre. *Des manifestations cardiaques dans l'érysipèle de la face.* Paris, 1874.
26. Renaut. Gaz. hebd., 1877, n. 29.
27. Id. Arch. gén. de Méd., avril 1890.
    Id. Gaz. de Paris, 1890, 10-11.
28. Lanceraux. Traité d'anat. pathol., 1881.
29. Dejerine. *Sur les altérations du myocarde comme cause de morte subite dans la fièvre typhoïde.* C. R. de la Soc. de Biologie, 26 dec. 1885.
30. Ribbert. *Miocardite ed endocardite sperimentale.* Fortschritte der Med. 1.
31. Rabot et Filippe. *Della miocardite difterica acuta.* Arch. de Méd. expériment. et d'anat. path. pub. sous la direction de M. Charcot, anno III.
32. M. J. Karcher. *Frammentazione del muscolo cardiaco.* Deutsch. Arch. f. klin. Med. LX, 1.
33. Recklingausen. Semaine méd., n. 34, 1890.
34. Recklingausen e Zenkler. X Congres. med. int. in Berlino.
35. Tedeschi. Arch. di Virchow, vol. II, 128.

36. Cagnetto. *Miocardite nei pneumonici.* Riforma medica, 1° marzo 1899.
37. Nothnagel. *Fettdegeneration der Organe bei Aether und Chloroform.* Berlin. klin. Woch., 1896, n. 4.
38. Ungar. *Verteljahresschrift für gerichtliche Medicin,* 470 Jahrgang.
39. Ostertag. Virchow's Arch., 1889, vol. 18, pag. 250.
40. Aiello. *Sulle alterazioni organiche dipendenti dalla narcosi da cloroformio.* Clin. Chirurgica, 1896.
41. Tedeschi. *Ricerche sperimentali ed anatomiche sugli effetti del cloroformio.* Clin. moderna, anno III.
42. Maragliano. Lezioni di chiusura, 1889-90.
43. Mollard e Regaud. *Miocardite difterica.* Annales de l'Institut Pasteur, febbraio 1897.
44. Dr Wl. Schamschin. *Beiträge zur Pathologie des Herzmuskels.* Beiträge zur pathologischen Anatomie zur allgemeinen Pathologie, 1895.
45. Carlo Comba. *Sulle alterazioni del cuore nella difterite sperimentale.*
46. Zander. Centralblatt für die Medicin, 1879.
47. Fantino. *Sur les altérations du myocarde après la section des nerfs extracardiaques.* Arch. di Biologia, Torino, 1888.
48. Wilh-His. *Herzmuskel und Herzganglien.* Wiener med. Blätter, 1894.
49. Krehl und Romberg. *Ueber die Bedeutung des Herzmuskels und der Herzganglien.* Arch. f. experiment. Pathologie und Pharmacologie, 1892.
50. Tompson. Med. Times, 1860.
51. Labadie-Lagrave. *Des complications cardiaques du croup et de la diftéri.* 1873.
52. Leyeden. *Ueber die Herzaffectionen bei der Diphterie.* Zeitschr. f. klin. Med., 1882.
53. Huguenin. *Myocardite infectieuse diftérique.* Revue de méd. Tom. VIII, 1888.
54. Romberg. *Erkrankungen des Herzmuskels bei Typhus, Sckarlac, Diphterie.* 1891.
55. Veronese. *Die postdiphterische Herzlämung.* Wien. klinische Wochenschrift, 1893.
56. Schöffer. *Ueber die histologischen Veränderungen der quergestreiften Muskelfassen der Peripherie von Geschwülsten.* Virchow's Arch., 1888.
57. Rattone. *L'arterite tifosa.* Morgagni, ottobre 1887.
58. Babes. Virchow's Arch. Bd. 119, pag. 460.
59. Mollard et Regaud. Comptes rend. de la Soc. de Biologie, 1897, pag. 674.
60. Charrin. Werh. des. X intern. med. Congresses. Berlin, 1890, Bd. II.
61. Id. Centralblatt f. allg. Path., 1890, pag. 585.
62. Heintz. *La mort tardive par le chloroforme.* Recueil de Travaux de Laboratoire, Boerhaave-Leide, 1899.
63. R. De Josselin de Jong. *La fragmentation du myocard.* Loc. cit.
64. Edmondo Orlandi. *L'azione dei tossici batterici sul miocardio.* Pubblicazioni degli anni 1896-98 dell'Istituto di Clinica medica propedeutica della R. Università di Torino. Torino, 1889.
65. Streckeisen. *La frammentazione del miocardio.* Beiträge zur pathologischen Anatomie zur allgemeinen Pathologie, 1899.

SPIEGAZIONE DELLE FIGURE.

(Zeiss. Oc. 3, Ob. *D.*).

Figura I.

Osservazione V. — *Cuore di donna tifosa:*

a) Fibra varicosa.
b) Deposito di granuli di pigmento.
c) Fibra atrofica.

d) Nuclei proliferati e ingranditi.
e) Nuclei con rigonfiamento torbido.
f) Infiltramento linfoide.

FIGURA II.

OSSERVAZIONE VIII. — *Cuore di coniglio iniettato con cult. di tifo:*
I. Pericardio ispessito.
a) Vasi neoformati.
b) Cellule embrionali neoformate.
c) Essudato albuminoso.

FIGURA III.

OSSERVAZIONE XII. — *Donna morta per polmonite crupale:*
a) Fibre atrofiche e varicose.
b) Deposito di granuli di pigmento.

FIGURA IV.

OSSERVAZIONE XXI. — *Cane iniettato nella giugulare con cultura di bacillo tubercolare:*
a) Enorme infiltramento linfoide.
b) Fibre fortemente atrofiche.
c) Fibre nelle quali è scomparsa la striatura trasversale.

FIGURA V.

OSSERVAZIONE XXVII. — *Cuore di bambino difterico:*
a) Infiltramento linfoide.
b) Essudato albuminoso.
c) Fibre divaricate e atrofiche.

FIGURA VI.

OSSERVAZIONE XXXIII. — *Cane morto per intossicazione difterica. Setto.*
a) Fibre con degenerazione cerea avanzatissima.
b) Sottile listarella di sostanza ancora colorabile.

FIGURA VII.

OSSERVAZIONE XXXV. — *Coniglio iniettato nel pericardio con tossina difterica:*
a) Fibre atrofiche prive di striatura trasversale.
b) Nuclei ingranditi e deformati.
c) Essudato albuminoso.
d) Nuclei deformati che appartenevano a fibre distrutte.

FIGURA VIII.

OSSERVAZIONE XLIV. — *Cuore di uomo morto per intossicazione intestinale:*
a) Segmenti di fibre spezzettate.
b) Deposito di pigmento.
c) Nucleo rigonfiato.
d) Spazio intercellulare aumentato per scollamento delle fibre.

II.

Istituto d'Anatomia Patologica della R. Università di Parma

Sulla biologia del bacillo del tifo nel corpo umano.

RICERCHE

del dott. PIETRO GUIZZETTI, professore incaricato dell'insegnamento

Abbreviazioni nel testo, N. necroscopia.
T. temperatura ambiente.
D. diagnosi batteriologica.

(*Continuazione, vedi fasc. 1 e 2*).

Riporto il primo di questi due casi:

Osservazione 34ª. — Pasqua F., 24 anni, II settimana. Compl. broncopolmonite sinistra.

N. 10 ore, T. 22° gr.

NB. Per la milza, fegato, cuore e midollo osseo, oltre l'agar e glicerina, usai delle piastre di agar, lattosio 3 %, laccamuffa e agar-succo patate-iodurato.

Milza da 40 a 100 colonie *b. typhi* per innesto (D. 3 colonie). *Fegato* da 50 ad 80 colonie idem. *Meseraiche* parecchie diecine colonie idem.

Sangue del cuore negativo. Degli organi sede accidentale solamente le *capsule surrenali* positive e pel *b. typhi*. Pleiadi estraaddominali, cervello, tiroide, reni, muscoli, ginocchia negative.

Midollo osseo. Colture a 10 ore dalla morte. Lato destro.

Omero d. Due tubi sterili e due con una e due colonie *b. typhi*.

Radio d. negativo.

Femore d. Tre colture sterili, cinque (piastre) con poche colonie *b. typhi* (D. 3 colonie).

Tibia d. Negativa.

Colture a 38 ore dalla morte. Lato sinistro:

Omero s. Con 1 a 10 colonie circa *b. typhi* per coltura (D. 1 colonia).

Radio s. Negativo.

Femore s. Da 4 a 25 colonie per piastra (D. di 6 colonie di *b. coli*).

Tibia s. Negativa.

In questo caso mentre a 10 ore vi era nel midollo il solo *b. typhi*, invece a 38 vi era comparso il *b. coli*, ma nel solo femore sinistro. È degno pure di nota, come a 38 ore la tibia e il radio sinistro fossero tuttora

sterili nel modo con cui lo erano stati a 10 ore quelli di destra. Questo aumenta il valore delle ricerche batteriologiche sul midollo osseo nei cadaveri.

Nell'altro caso (Oss. 35ª) tanto a 10 quanto a 34 ore nel midollo osseo trovai solamente lo st. p. aureo (setticopioemia secondaria), alquanto più numeroso nella seconda ricerca.

Questi vari fatti hanno un' applicazione pratica, la seguente. *In tutti i casi in cui o per ritardo della necroscopia o per errore della diagnosi clinica si vuol cercare il bacillo del tifo, con maggior probabilità di trovarlo puro, l'organo a cui si deve ricorrere di preferenza è il midollo osseo.*

Ho detto, che il numero delle colonie nel midollo osseo è sempre più basso di quello della milza, al più $^1/_3$ o la metà del numero delle colonie di lei. Quincke aveva già enunciato questo pel midollo delle coste ed un fatto eguale, ma in proporzioni minori, lo si osserva negli animali colle iniezioni endovenose del bacillo. Sono però d'avviso, che questa differenza, almeno pel midollo degli arti nell'uomo, in una certa parte, non sia che apparente. Dico questo, perchè nella milza deve avvenire una prolificazione post-mortale del *b. typhi* molto più rigogliosa, che nel midollo osseo, giacchè la milza dopo la morte per la sua posizione profonda si raffredda tardi e lentamente, mentre il midollo degli arti si deve raffreddare con rapidità. A dir il vero una proliferazione post-mortale deve avvenire in condizioni opportune anche nel midollo, come io mi convinsi nelle necroscopie fatte tardi nella stagione calda, ma nel complesso questa proliferazione, quando avviene, deve essere modesta. In secondo luogo noto, che pel modo con cui procede la trasformazione da grasso in rosso del midollo delle ossa lunghe, quando si fa l'innesto si prende di necessità colla parte rossa anche una parte più o meno grande di midollo grasso. Ne viene, che il materiale veramente adatto è poco in confronto alla quantità innestata, ciò che non succede per la milza.

Circa l'affermazione, che il b. del tifo esiste nel midollo rosso e manca nel grasso, dirò che parecchie volte alla necroscopia si fanno colture da midollo, che macroscopicamente sembra grasso e poi a suo tempo si vedono, malgrado ciò, comparire delle colonie di b. del tifo. Si sarebbe tirati ad ammettere, che anche il midollo grasso può essere sede del bacillo, ma questo non deve essere.

Pel modo con cui avviene la trasformazione da grasso in rosso del midollo succede, che nel midollo grasso vi sono facilmente delle strie e delle isole di midollo rosso, nelle quali appunto deve risiedere il b. del tifo. È per questo, che onde aver colonie dal midollo grasso, si devono adoperare per innesto pezzi grossi di tessuto. D'altro lato in parecchi casi

il midollo presenta un aspetto di passaggio, per cui la sua classificazione ad occhio nudo riesce malagevole e si può giudicare per grasso un midollo, che nello stretto senso della parola non lo è più. Possono poi indurre in errore anche i casi di setticoemie tifiche. In essi il b. di Eberth si trova abbondante nel sangue e per questa ragione lo si può ottenere anche dal midollo grasso. D'altro lato nei casi e nelle ossa (radi e tibie), in cui il midollo è sicurameute grasso e il b. non esiste nel sangue, gli innesti dal midollo restano sterili e anche nello stesso osso, quando vi è una separazione netta fra il midollo rosso e il grasso, il primo è positivo ed il secondo è negativo. Ho fatto questo confronto in tre casi pel midollo dei femori e degli omeri e il risultato ottenuto fu appunto questo.

MILZA.

Sono notissime le alterazioni di quest'organo nella tifoide, per cui non è necessario che io le accenni. Ho ricordato in principio, come a mezzo delle punture della milza nei malati si sia ormai assodato, che il bacillo vi ha sede indubbiamente in vita.

Io ho fatto le colture dalla milza in 40 casi, dei quali 6 in I settimana, 11 nella II, 12 nella III, 6 nella IV, 3 nella V e 2 con infarti nella milza e in altri visceri o nella V o più oltre. Ora nella I, II, III, IV settimana, eccettuato in due casi, ho sempre trovato il *b. typhi*. Il numero delle di lui colonie era sempre alto, non di rado era di 100 e più per coltura e superava quello delle colture degli altri organi, ad eccezione qualche volta delle meseraiche e sempre degli innesti della bile, che davano colonie numerosissime. Nei due casi in cui la milza fu negativa, la morte era avvenuta per peritonite perforativa e il bacillo del tifo mancava da tutti gli organi. Ma di questi due casi, che non sono compresi nei 42 dell'elenco, e di altri casi consimili dovrò occuparmi in altro luogo.

Nella V settimana di tre casi, ancora due furono positivi pel *b. typhi*, ma con poche colonie, e nel terzo (anch'esso non compreso nei 42 dell'elenco) i risultati furono negativi, ma il b. doveva essere scomparso da tutti gli organi. Ciò indica che il *b. di Eberth scompare dalla milza assai tardi e scompare o contemporaneamente o anche dopo, che dagli altri organi, i quali sono pure sua sede abituale, il midollo osseo e il fegato.*

Nella milza poi il *b. typhi* è quasi sempre puro. Dei 37 casi in cui le colture spleniche mi diedero quel bacillo, in 25 ho fatto la diagnosi batteriologica delle colonie della milza, esaminando così da 2 a 10 colonie per caso e complessivamente 78 colonie. Nei casi rimanenti, come ho già detto, eseguii la diagnosi di colonie di altri visceri. Or bene, solamente in due casi

trovai il b. del tifo mescolato ad altri microorganismi e precisamente allo st. p. aureo e di questi l'uno era morto di peritonite perforativa (Oss. 29ª) e l'altro (Oss. 35ª) di setticopioemia secondaria da st. p. aureo.

In breve *la milza deve ritenersi la sede del b. del tifo per eccellenza.*

Venendo ai due casi dalla V settimana in là, i quali presentavano infarti della milza (Oss. 24ª e 26ª), notai, che i b. del tifo erano abbondantissimi entro gli infarti - come me ne convinsi anche nella colorazione dei tagli - mentre nella polpa splenica lontana dagli infarti in un caso mancavano e nell'altro erano molto scarsi. Era evidente, che i bacilli scomparivano dal tessuto vitale della milza e si circoscrivevano all'infarto, dove continuavano a vegetare.

FEGATO.

Le alterazioni fondamentali, che si incontrano nel fegato dei tifosi, sono i processi degenerativi, di regola non molto avanzati (intorbidamento albuminoso, deg. grassa, necrosi da coagulazione) e il così detto linfoma tifoso. Quest'ultimo, come è noto, ha richiamato in modo speciale l'attenzione degli studiosi (Friedreich, Wagner, Siredey, Legry, Pavone, Moroni, Reed) e quantunque nel suo inizio entri in generale nelle alterazioni comuni del fegato infettivo, offre però, a sviluppo avanzato o completo, un aspetto abbastanza caratteristico. Esso nel fegato è frequentissimo [vedasi le ricerche di Fraenkel e Simmonds (8)], di regola ad occhio nudo non si può riconoscere e ciò che è importante pei suoi rapporti col b. di Eberth ha la sua sede abituale negli spazi interlobulari vicino ai rami della porta e dei canalicoli biliari e per quanto si desume, sovratutto dalle ricerche sperimentali (Reed 37) si forma per la presenza diretta sul sito del bacillo specifico.

Ho fatto le colture dal fegato in 26 casi, dei quali 5 in I settimana, 7 nella II, 6 nella III, 5 nella IV e 3 nella V ed oltre.

Nella I e II settimana gli innesti mi diedero sempre il *b. typhi*, ma in ogni caso il numero delle colonie del fegato era minore di quello della milza fino alla metà o anche di meno.

Nella III settimana ebbi un caso negativo e tutti gli altri ancora positivi pel *b. typhi*. Il caso negativo è degno di nota. In esso (Oss. 31ª) ho fatto la necroscopia più anticipata a 3 ore $^1/_2$ dopo morte alla temperatura di 6° gr. e mentre, come dissi, gli innesti dal fegato (tre) furono sterili, quelli della milza diedero ognuno da 20 a 30 colonie di *b. typhi* e furono pure positive le glandole meseraiche e tutte le otto ossa. Pei casi di questa settimana in cui il fegato diede sviluppo, nel complesso il numero delle colonie di lui in confronto di quello della milza fu minore, che nelle settimane precedenti.

In IV settimana ancora in un caso il fegato fu negativo (Oss. 24ª), mentre la milza - quasi esclusivamente però dagli infarti - e il midollo osseo davano ancora colonie pure di *b. typhi.* Negli altri i risultati furono sempre positivi pel bacillo, ma - ad eccezione di un caso - il numero delle colonie dal fegato fu sempre scarso, in generale, da 1 a 4 per innesto e vi era anche qualche tubo negativo.

Nella V settimana su tre casi, in uno solo le colture del fegato diedero ancora colonie di *b. typhi.* Nei due rimanenti il fegato fu negativo, mentre dalla milza si sviluppava ancora il bacillo.

In conclusione *nel fegato il bacillo del tifo è meno abbondante che nella milza e vi tende a scomparire alquanto più presto che dalla milza stessa e a quanto pare dal midollo osseo.* Ciò concorda colla difficoltà segnalata da tutti i ricercatori (Fraenckel et Simmonds (8), Seitz (11), ecc.) di dimostrare al microscopio i bacilli del tifo nel tessuto epatico.

Per le colonie del fegato ho eseguita la diagnosi batteriologica completa solamente in 9 casi ed ho esaminato in ognuno da 2 ad 8 colonie e fra tutti assieme 31 colonie ed ho trovato sempre, che si trattava di colonie del tifo pure. In quei casi in cui non feci la diagnosi diretta delle colonie del fegato, ma quella delle colonie di altri visceri, gli innesti dal fegato avevano tutto l'aspetto di essere puri.

A questo punto si deve domandare: quale è il significato della presenza del bacillo del tifo nel fegato? Vi resta egli e vi si moltiplica, come in una sede elettiva o in caso contrario quale è la funzione che il fegato compie verso di lui? A rispondere a queste domande io ho ripetuto le ricerche già fatte da altri sulla bile e per il primo ho fatto delle indagini sulle vene che mandano il sangue al fegato.

Nella bile dapprima si è cercato e trovato il bacillo del tifo nei casi di alterazioni post-tifiche sovratutto della cistifellea e sono noti al proposito le osservazioni di Gilbert e Girode (38), di Etienne, Guarneri (39), Chiari (40) fino alle più recenti di Wunscheim (41) e di Imhofer (42). Ma poi Chiari nel 1894 (18), prima di ogni altro, ricercò metodicamente il b. del tifo nella cistifellea di tutti i cadaveri di tifosi e su 22 casi vi trovò 19 volte il b. del tifo e lo trovò abbondantissimo. Flexner [citato da Osler (43)] e di recente in un caso anche E. Fraenckel e P. Krause (44) confermarono in complesso i risultati di Chiari.

Io ho fatto colture dalla bile della vescichetta biliare in 5 casi, di cui uno in II settimana, uno in III, due in IV ed uno in V. Nei tre primi casi le colture furono fatte fra 12 e 14 ore dalla morte e negli ultimi due fra 20 e 22 ore. In tutti ho ottenuto un numero sorprendente di colonie di *b. typhi*, almeno cinque volte superiore a quello ottenuto nei rispettivi casi dal fegato e superiore a quello ottenuto da qua-

lunque altro viscere. Basta toccare colla punta dell'ago intrisa di bile la superficie dell'agar e poi distribuire il deposito coll'acqua di condensazione per avere tutto l'agar coperto da colonie. Anche nei preparati per distensione sui vetrini fatti direttamente colla bile si vede il campo microscopico seminato di numerosi bacilli isolati o a piccoli gruppi, tutti di una specie unica, simili a quelli del tifo.

In ciascuno di questi cinque casi ho fatto la diagnosi batteriologica delle colonie ottenute dalla bile, esaminando da 2 a 3 colonie per caso e nel complesso 13 colonie e le trovai costantemente di *b. typhi.* A questo proposito devo aggiungere, che le colture dalla bile in ogni caso le ho preparate con tutti quei diversi mezzi nutritivi, accennati nella tecnica, di cui mi valgo per isolare le varie specie di colonie.

Confermo quindi anch'io la conclusione di Chiari, *che nella bile dei cadaveri tifosi, almeno in un dato periodo, vi è costantemente il b. typhi in quantità sorprendente e quasi sempre allo stato puro.*

Chiari spiegò il numero grandissimo di colonie dalla cistifellea ammettendo una proliferazione dei bacilli nella bile e difatti le ricerche in vitro, fra cui quelle recenti di E. Fraenkel e P. Krause mostrano (44), che la bile non ostacola la moltiplicazione dei bacilli.

Ma la presenza costante del b. di Eberth nella bile allo stato puro ormai non può spiegarsi, che coll'ammettere la di lui eliminazione per le vie biliari. Questo avviene costantemente negli animali come aveva veduto Sanarelli (14) e le ricerche di Biedl e Kraus (45) sull'eliminazione dei microorganismi per le glandole danno la prova e la spiegazione del fatto.

Da ciò la conclusione: che *il fegato anche nell'uomo è incaricato di eliminare il b. del tifo per la via della bile.*

Venendo a dire del modo di comportarsi del b. del tifo nei vasi, che portano sangue al fegato restrinsi le mie indagini alla vena porta. L'arteria epatica nel cadavere l'avrei trovata vuota, di più essa non poteva portare al fegato, che un numero assai limitato di bacilli, eguale a quello, che il sangue arterioso deve portare anche negli altri organi.

Ho cominciato le mie ricerche eseguendo in cinque casi due serie di colture, l'una dalla polpa epatica, l'altra dal sangue, che fluiva dal taglio del fegato e notai costantemente, che le colture dal sangue davano un numero di colonie maggiore, fin doppio di quelli della polpa. Questo concordava col fatto ben noto, che nei tagli i cumuli di bacilli si trovano entro i vasi sanguigni.

In secondo luogo ho voluto vedere, come si comportavano i b. del tifo nelle placche del Peyer in rapporto ai vasi sanguigni ed ai vasi linfatici, ricorrendo alla colorazione dei microorganismi nei tagli microscopici. Questa ricerca l'ho eseguita ancora in cinque casi, in quattro dei quali le

placche erano allo stato midollare (I settimana) e nel quinto erano coperte dall'escara (Oss. 12ª fine della II settimana). Osservai 2 o 4 placche per caso. Ora i cumuli di bacilli del tifo, con tutti i caratteri di forma, agglomeramento e colorazione, li rinvenni solamente in due casi, quello coll'escara e in uno di I settimana, suicidatosi, gettandosi dalla finestra, nel delirio. Erano i soli casi in cui la necroscopia era stata fatta tardi, a 56 ore nel suicida, a 27 ore nell'altro e quindi vi era stato il tempo per la proliferazione post-mortale. Or bene i cumuli dei b. di Eberth nello spessore delle placche erano situati negli spazi e seni linfatici e al disotto e sui lati delle placche si trovavano entro vasi, che avevano i caratteri dei vasi linfatici, per quanto questi si possono distinguere dalle vene. Di contro non posso dire di aver mai veduto dei cumuli di bacilli nell'interno di vasi sicuramente sanguigni. Di sfuggita ricorderò, che in due casi vidi anche dei bacilli simili a quelli descritti e disegnati da Klebs (2°, T. V).

Vengo alle ricerche sulla porta e vene affluenti. In sette casi ho eseguito serie separate di colture: *a*) dalle vene meseraiche, sovratutto da quelle, che venivano dall'ileo ulcerato; *b*) dalle vene del mesocolon trasverso; *c*) dalla porta al di sopra dello sbocco della splenica. Di questi casi uno era in I settimana, tre in II, uno in III, uno in IV e uno in V. (1).

Il caso in I settimana (Oss. 27ª) e due di quelli in II (Oss. 25ª e 30ª) lasciarono sterili le colture dalle vene mesocoliche e vene meseraiche, mentre quelle della porta diedero ognuna da 1 a 10 colonie di b. del tifo pure. In questi casi la necroscopia fu fatta tra 11 e 17 ore dalla morte con una temperatura ambiente da 0° a 6° gradi centigradi sopra 0°.

Nel terzo caso di II settimana (Oss. 40ª) e in quello di terza (Oss. 41ª) le vene mesocoliche furono ancora negative e le vene meseraiche in parte furono negative, e nelle colture positive presentarono da 1 a 5 colonie di *b. typhi* per ognuna. Di contro gli innesti dalla porta diedero ognuno da 50 a 100 colonie di *b. typhi*. La necroscopia in questi due casi era stata eseguita a 13 e a 14 ore con una temperatura di 20 gr. In questi due casi ho fatto la diagnosi batteriologica di 7 colonie (4 e 3) della vena porta ed erano tutte di *b. typhi*.

I due casi di IV e V settimana presentarono sterili la porta, le vene afferenti e il fegato (questo nel caso di IV settimana diede ancora una colonia di *b. typhi*), mentre la milza dava in ambedue colonie tifiche, nel caso di V settimana però dagli infarti, che conteneva e non dalla polpa.

Venendo ora alla valutazione di questi risultati batteriologici, ricordo, come trattandosi sovratutto del sangue, si debba procedere assai guar-

---

(1) In fondo al presente lavoro aggiungo due nuove osservazioni, nelle quali estesi le ricerche anche al sangue della vena splenica.

dinghi. Nel caso però della tifoide siccome la causa principale di errore è data dalla proliferazione post-mortale ed anche dalla possibilità di invasione del bacillo, dovransi ritenere più attendibili e di maggior valore i risultati negativi, mentre si dovranno sottoporre alla critica i risultati positivi.

Premesso questo, dalle osservazioni sovraesposte si dovrebbe ritenere, che assai spesso, forse di regola il b. del tifo non arriva al fegato per la via delle vene meseraiche. Anzitutto depongono in questo senso i casi (cinque su sette) in cui le colture di queste vene furono negative. Di più anche nei casi, in cui le vene meseraiche furono positive pel *b. typhi*, siccome le colonie della porta erano numerose e quelle delle vene meseraiche erano scarse, vi ha luogo a credere, che i bacilli delle vene meseraiche fossero ivi pervenuti per irradiazione dalla porta. Del resto anche le ricerche, che ho accennate sopra, fatte sui tagli delle placche del Peyer escluderebbero la penetrazione dei bacilli del tifo nelle prime radici della porta, riserbandola alle vie linfatiche. Con questo però io sono ben lontano dall'escludere la possibilità della penetrazione dei bacilli nei rami delle vene meseraiche, ma credo, che avvenga assai di rado. Del resto tale penetrazione dei bacilli nelle vene oltre che dall'intestino, dove dovrebbe avvenire sovratutto per la formazione dell'escara, potrebbe egualmente succedere nelle glandole meseraiche ancora principalmente a mezzo dei processi necrotici, che vi si formano.

Ne viene la conclusione, che *di regola generale i bacilli del tifo dell'intestino non penetrano nei vasi sanguigni, ma nei vasi linfatici.*

Merita ora una speciale attenzione il fatto, che il bacillo del tifo era o abbastanza o molto numeroso nella porta al disopra dello sbocco della splenica. A spiegare ciò vi è campo a due ipotesi: *a*) l'una, che si tratti solamente di una diffusione post-mortale del bacillo dal fegato; *b*) l'altra che il b. del tifo derivi dalla milza e giunga alla porta per la via della splenica. In questo secondo caso dovrebbesi trattare di un fatto vitale, collegato colla funzione del fegato di eliminare i b. del tifo per la bile e la vena splenica condurrebbe i germi dalla milza al fegato, che li espelle, allo stesso modo, che conduce a lui i residui dei globuli rossi disfatti, che devono pure essere trasformati ed espulsi.

Per vedere quanto ci fosse di vero nella prima ipotesi, — quella della diffusione post-mortale del b. del tifo dal fegato — feci le seguenti ricerche. Nei sette casi in cui eseguii le colture dalla porta le eseguii pure dalla cava ascendente e oltre a questa dal cuore destro e da altre vene, nel modo di cui dirò tosto. Così io ho potuto fare il confronto fra le colture della porta e quelle della cava ascendente, nella quale, sboccando le vene suepatiche, doveva estendersi egualmente la diffusione post-mortale del b. di Eberth dal fegato. Orbene ottenni i seguenti risultati. Nei due casi

in cui le colture della porta furono negative lo furono egualmente quelle della cava ascendente. Venendo poi ai cinque casi in cui i bacilli del tifo esistevano ed abbastanza abbondanti nella porta, nella cava ascendente in un caso mancavano, in un secondo vi erano appena 2 a 3 colonie e negli altri tre il numero delle colonie della cava era minore spiccatamente e al più raggiungeva 1/2 di quelli della porta. Ore a me sembra, che ciò dimostri, che i bacilli della porta non dovevano tutti attribuirsi ad una diffusione post-mortale dal fegato, giacchè in tal caso ne avrei dovuto trovare altrettanti nella cava ascendente. In questo modo viene in campo o acquista qualche valore la seconda ipotesi, quella che il bacillo del tifo arrivasse alla porta dalla milza per la via della splenica e ciò in forza di un processo vitale. Di questa ipotesi nè io nè altri ne potrà dar mai la prova diretta nell'uomo, ma le prove indirette oltre a quella riferita e gli indizi favorevoli a me pare che non manchino. Difatti depongono tutti in questo senso il sito dove ho trovato i bacilli al disopra della splenica, i risultati negativi delle vene meseraiche e mesocoliche, la struttura speciale della milza — dove i bacilli si moltiplicano — e dei vasi di lei, la sede periportale e la frequenza dei linfomi tifosi nel fegato che si formano per la presenza diretta dei bacilli e da ultimo l'eliminazione indubbia dei bacilli del tifo per la bile.

Per tutto questo credo di poter concludere, che dalle mie ricerche *non sembra improbabile, che i bacilli del tifo dalla milza, dove si moltiplicano, vengano portati per la vena splenica e la porta al fegato, il quale ha l'incarico di eliminarli colla secrezione biliare.*

Se si considera ora complessivamente, quanto sono venuto esponendo sui rapporti fra il b del tifo e il fegato, mi pare risulti, che il fegato è bensì una sede *abituale, costante* del bacillo del tifo, ma non è tanto o solamente *una sede elettiva*, dove il b. abita come a casa sua e si moltiplica, ma è anche una sede di *epurazione*. Con tutto questo si accorda e si spiega la scarsità delle colonie e la difficoltà della colorazione del bacillo nei tagli del fegato anche dopo l'indubbia proliferazione post-mortale. Si noti ancora, che oltre all'eliminazione dei germi per le vie biliari il fegato può esercitare l'epurazione, — come è dimostrato sperimentalmente per altri microorganismi — anche mediante la distruzione diretta in sito dei bacilli e se io non mi fermo su questo punto, si è perchè non posso recare al proposito nessuna prova nuova.

Altri fatti e quesiti si ricollegano collo studio dei rapporti fra bacillo specifico e fegato nella tifoide, quello della reinfezione intestinale dovuta alla continua eliminazione dei bacilli colla bile, che non li attenua (E. Fraenckel e P. Krause 44), reinfezione su cui già richiamarono l'attenzione Chiari e Birch-Hirsfcheld, quello delle alterazioni frequenti della ci-

stifellea (Chiari 18), quello della genesi dei calcoli biliari, ma io mi devo limitare ad accennarli.

Ed un'altra questione importantissima pel mio studio, sulla quale pure non mi posso fermare, sarebbe quella del passaggio del bacillo di Eberth dal fegato per le suepatiche al gran circolo, passaggio che si aggiungerebbe all'altro, di cui ho già parlato, dal dotto toracico. Questo passaggio è più che probabile, come nel campo sperimentale deporrebbero pel b. del tifo le esperienze di Lepine e Lyonnet (34), che dopo l'iniezione dei bacilli nelle vene meseraiche li trovarono nel rene e come per analogia proverebbero le esperienze di Futterer (46) col piocianeo e col b. prodigioso.

RICERCHE SUL SANGUE DEL CUORE E DELLE VENE.

Il bacillo del tifo entra di sicuro nel circolo sanguigno, ma di regola non vi resta, in parte si deposita nei tessuti (ad es. milza e midollo delle ossa) in parte deve venir distrutto. È per questo, che nelle ricerche fatte sul sangue del vivente fu trovato solo in via di eccezione. Dette ricerche furono iniziate da Gaffky (6), e poi continuate da Fraenkel e Simmonds (8), Seitz (11), Lucatello (47), Merkel, Goldsmith, Janowsky (48), Wiltschour, Thiemich (49), Stern (50), da Loison, Simonin ed Arnaud, da Sittmann (51), Kraus (52) e Besson (53). Kraus riassume tutte le ricerche fino a lui comprese le sue e su 176 casi risulta, che il b. del tifo nel sangue circolante (vena o puntura del dito) fu trovato solamente sei volte, di cui tre puro e tre mescolato a stafilococchi. Besson su 19 casi suoi non lo trovò mai. Sorvolo alle osservazioni isolate, non rare in questi ultimi tempi, di presenza del bacillo nel circolo, perche sarà più opportuno, che io le ricordi quando parlerò delle setticoemie tifiche. Così lascio da parte le ricerche sulle roseole di cui le ultime di Neufeld (20) e di Curschmann (21), confermerebbero quelle remote di Neuhauss (19) e deporrebbero per embolie capillari di b. d'Eberth, e le sorpasso, perchè le roseole rappresenterebbero già una fissazione del bacillo del tifo in un tessuto.

Le mie ricerche le feci sul sangue dei cadaveri e quindi, stante la possibilità di un' invasione e proliferazione post-mortale, i loro risultati non possono, se non in alcuni casi, applicarsi al vivente, al malato. Servono invece a tracciare la figura di quanto avviene sul cadavere sia per la frequenza, che per la distribuzione del bacillo nel circolo e questo ha una reale importanza. Ci aiuterà a eliminare fin dove è possibile, fra i risultati batteriologici positivi degli organi, che mi restano ancora a studiare, quelli dovuti ad invasione agonica o post-mortale.

Dal sangue del cuore io ho fatto le colture in 32 tifosi, eseguendole

costantemente dal cuor destro e di più sei volte, come dirò, anche dal cuore sinistro. Tre casi furono negativi completamente in tutti gli organi, per cui mi restano 29 casi soltanto. Di essi quattro erano in 1ª settimana, undici in 2^a, sette in 3^a, cinque in 4^a, due in 5^a.

In 13 di questi casi le culture del cuore furono negative pel *b. typhi*, invece in tre di essi trovai altri microrganismi: in uno (oss. 29^a, peritonite perforativa) il *b. coli communis* d'invasione agonica o post-mortale, nel secondo lo *st. p. albus* (oss. 30^a), di eguale origine, nel terzo (oss. 35^a) lo *st. p. aureus*, causa di settico-pioemia secondaria.

Nei 16 casi rimanenti le colture del cuore diedero sempre il *b. typhi*, fra cui dodici volte allo stato puro. Nei quattro casi impuri in due al *b. typhi* era associato lo *st. p. albus* e in due lo *st. p. aureus*. Noto, che di questi 16 casi positivi in 9 ho fatto la diagnosi batteriologica completa delle colonie del cuore ed ho esaminato 20 colonie di *b. typhi*, *vale a dire* da due a quattro per caso. Non ho mai trovato nessuna colonia somigliante a quella del tifo che fosse di altra natura. In un decimo caso (oss. 41^a), non feci la diagnosi delle colonie del cuore, ma quella di 12 colonie delle vene e le trovai tutte di *b. typhi*.

Di questi 16 casi non posso seriamente pensare ad una setticoemia tifica, che in tre (oss. 8^a, 17^a, 21^a), mentre nei rimanenti 13 casi il più delle volte doveva trattarsi di un'invasione e proliferazione post-mortale del b. nel sangue e in alcuni, ben pochi, forse di un'invasione agonica. Deduco ciò dal complesso dei risultati del cuore confrontati con quelli degli altri organi.

In questi 13 casi i risultati delle colture del cuore avevano una fisionomia propria, che non mutava fondamentalmente da caso a caso. Alcuni tubi quasi sempre rimanevano sterili e i rimanenti presentavano ognuno una o due e ben di rado un numero maggiore di colonie. Così il più delle volte in una intiera osservazione il numero totale delle colonie del cuore variava da due a sette al più. Come ben si vede con simili cifre a parecchie ore dalla morte non è certo il caso di pensare ad una setticoemia tifica. In tre soli casi (non parlo dei tre, che io ritengo di setticoemia) il numero delle colonie del cuore fu notevole (quasi 20 per innesto), ma in due di essi la necroscopia era stata ritardata a 24-30 ore dalla morte con una temperatura ambiente fra 17-20 centigr. (oss. 23^a-18^a) per cui la proliferazion post-mortale poteva aver agito largamente. Di più ancora in due dei tre casi nel sangue del cuore col *b. typhi* trovai in uno lo *st. p. aureo* (oss. 23^a), e nell'altro (oss. 25^a), lo *st. p. albo* d'invasione agonica o post-mortale, perchè mancavano in tutti gli altri organi.

Per le ricerche sul sangue del cuore devo fare una aggiunta. In sei dei casi precedenti eseguii due serie distinte di colture, l'una dal ventricolo

sinistro e l'altra dal destro e le confrontai. Di essi in tre tutte le culture del cuore furono negative. Nei tre rimanenti trovai colonie del tifo in ambedue i ventricoli, ma ordinariamente nel destro in numero maggiore, quasi triplo di quello del sinistro.

Vediamo i risultati *dalle vene*. In otto casi, oltre alla serie dal sangue del cuore eseguii altre serie distinte di colture:

a) dalle *vene* delle braccia da ambedue i lati (basilica, cefalica, omerale);

b) dalle *giugulari superficiali e profonde*;

c) dalle *vene femorali* dei due lati;

d) dalla *cava ascendente* appena al disotto delle vene renali.

In un caso feci colture anche dalla cava discendente e dal seno falciforme superiore. In sette di questi casi ho fatto le colture eziandio dalla porta e diramazioni e di esse ho già esposto i risultati, parlando del fegato.

In tre osservazioni tanto il cuore, quanto tutti i vasi venosi indicati furono negativi.

In una quarta osservazione il cuore diede pochissime colonie *pure* di *b. typhi* e le vene furono tutte negative.

Nelle quattro osservazioni rimanenti, dal cuore, sovratutto il destro, si ottenne un numero discreto di colonie e nelle vene si osservava quanto segue. Tutte le vene delle braccia e le crurali erano negative, giacchè solamente nelle crurali e in due soli casi sugli otto innesti relativi ebbi in uno una colonia e nell'altro due colonie di *b. typhi*. Il seno falciforme superiore fu negativo. Le vene giugulari in tre casi furono negative e nel quarto diedero tubi sterili e nei rimanenti poche colonie di *b. typhi*. Venendo alla cava ascendente trovai in tutte e quattro un numero discreto di colonie del tifo, solo in generale alquanto inferiore a quello del cuore. Nell'unico caso in cui ho fatto colture anche dalla cava discendente ne ho avuto colonie *pure* di *b. typhi* in numero minore a quello della cava ascendente.

In due (oss. 40ª e 41ª) di queste ultime quattro osservazioni ho fatto la diagnosi batteriologica delle colonie delle cave e delle giugulari, esaminando nell'una quattro colonie e nell'altra sette. Erano tutte di *b. typhi*.

In conclusione *coll'allontanarsi dal cuore le colonie del bacillo del tifo diminuivano con estrema rapidità e poi scomparivano, cosicchè nelle giugulari mancavano quasi sempre e nelle vene degli arti si può dir sempre*.

Questo modo di distribuirsi del b. del tifo nel cuore e nelle vene del cadavere esclude completamente il sospetto di una setticoemia avvenuta in vita, giacchè in questo caso i bacilli avrebbero dovuto trovarsi in tutto il circolo. Bisogna quindi ammettere un' invasione e proliferazione post-mortale del bacillo nel sangue. Ora l'invasione non poteva avvenire dagli arti

(midollo osseo) e dal capo, le cui vene erano sterili, doveva avvenire dai vasi delle grandi cavità e fra questi (fuori dai casi di localizzazioni anomale del bacillo) dai vasi degli organi, che sono sede abituale del b. di Eberth il *dotto toracico* per le gh. meseraiche o le *vene suepatiche* pel fegato o probabilmente da tutte due. Ho detto sopra come le colonie dal ventricolo destro fossero in numero maggiore, quasi triplo di quelle dal ventricolo sinistro e ciò è in armonia coll' indicata provenienza post-mortale del bacillo.

Mi resterebbe ora a dire dei tre casi di setticoemie tifiche, ma rimando questo a più tardi, a quando avrò esposto il quadro completo dell'ordinaria distribuzione del bacillo nella tifoide e ciò, sia perchè le setticoemie tifiche rappresentano di loro natura una forma anomala della malattia, sia anche, perchè in due di esse mancava ogni alterazione intestinale (1).

Organi e tessuti, che possono essere sede accidentale del b. del tifo. — Fra essi devo mettere già il *sangue*, considerato come tessuto e ciò, perchè appunto in modo insolito il bacillo del tifo vi resta e vi prolifica. Ad esso vanno aggiunti tutti gli altri organi e tessuti al di fuori di quelli che ho già studiati: gh. meseraiche, midollo rosso delle ossa, milza, fegato; così fra le gh. linfatiche, eccettuate le meseraiche, tutte le altre di cui mi sono già occupato appartengono a questa classe degli organi, che possono essere sede insolita del bacillo.

In tutti questi organi il bacillo di Eberth deve venir portato dal sangue in qualche periodo della malattia al modo con cui è portato negli organi elettivi, ma da essi di regola generale scomparisce o perchè distrutto o anche, come nei reni, perchè eliminato. La facilità e la prontezza con cui deve avvenire nei vari organi la distruzione dei germi devono probabilmente variare da un organo all'altro per le proprietà inerenti all'organo stesso. Vi sono però dei casi in cui il bacillo del tifo anche in questi organi resta e si moltiplica. Ciò può succedere in due circostanze. Nell'una il bacillo permane e prolifera in un solo di questi organi, perchè unicamente in lui è diminuita la resistenza. Così può essere il caso del solo cervello, o dei reni, o magari di un rene solo, ecc. Si tratta quindi di un fatto puramente locale e la permanenza del bacillo in quell'organo costituisce una *localizzazione*, la quale può presentarsi nel quadro clinico come un episodio, nel modo di una complicazione, o può assurgere ad imponenza grande e dominare tutti gli altri sintomi anche quelli abitualmente fondamentali della malattia. In quest'ultimo caso si hanno quelle forme designate coi nomi di *nefrotifo*, di *pneumotifo*, di *cerebrotifo*, ecc.

---

(1) Vedi: GUIZZETTI. *Tifoidi senza lesioni intestinali e setticoemie tifiche.* Clinica medica, n. 6, 1900.

Nella seconda circostanza la resistenza al bacillo diminuisce in molti organi, forse in tutti, sia per insolita debolezza generale degli organi stessi, sia per gravissima virulenza dei germi batterici. Allora il b. di Eberth resta e lo troviamo in parecchi organi, che possono essere sede sua accidentale e la gravità del quadro clinico è complessiva. Qua l'infezione tende a generalizzarsi, ad assumere la forma settica decisa. A questo punto devo notare, che simile generalizzazione può essere anche un fatto dell'ultimo periodo della vita e di ciò va tenuto calcolo, trattandosi come nel caso mio, di ricerche sul cadavere. Così potrebbe darsi il caso, che nei tessuti refrattari sopravvivessero anche solo gli ultimi bacilli giuntivi prima della morte. Su questo proposito però devo ricordare, che il bacillo del tifo non pare, che arrivi nel circolo in modo continuo e che probabilmente nel periodo di declinazione non vi arriva, che di rado. Di più nell'agonia pel progressivo rallentarsi del circolo, almeno sotto l'aspetto idraulico, la sua entrata nel sangue deve esser resa meno facile. Di conseguenza alla possibilità di questo deposito nell'agonia non bisognerà dare un valore eccessivo.

Per tutto questo, onde valutare giustamente i risultati batteriologici delle sedi accidentali del bacillo di Eberth, avrei avuto bisogno di conoscere le storie cliniche dettagliate dei miei morti, ma queste in massima parte mi mancano. Egualmente utile mi doveva essere la ricerca istologica e questa in parecchi casi l'ho eseguita e quando sarà del caso la riferirò.

I risultati delle colture dagli organi accidentali hanno una fisionomia propria, comune a tutti loro, che li distingue da quelli degli organi elettivi. Le cose si comportano così. In un numero vario di osservazioni tutti gli innesti di quel dato organo restano negativi. Nei casi positivi poi quasi sempre un certo numero d'innesti resta sterile e nei rimanenti si sviluppa un numero di colonie talora assai differente da un tubo all'altro. Così accanto a tubi, che presentano una o due colonie ve n'è uno, che ne presenta parecchie diecine. In un osservazione si dà non di rado il caso di trovare un tubo solo positivo e questo con buon numero di colonie. Questo corrisponde esattamente a quanto avviene nella colorazione dei bacilli nei tagli. Se ne osservano molti, talora parecchie centinaia, inutilmente e poi si trovano parecchi tagli in fila contenenti uno o più cumuli di bacilli. I germi sono accantonati qua e là nell'organo e l'ago di platino non può dare innesti positivi, se non colpisce il punto dove essi si trovano.

RENI.

Presentano i bacilli del tifo più di frequente di tutti gli altri organi, che possono essere sua sede accidentale.

È noto, che il bacillo del tifo si trova di frequente nelle orine dei ma-

lati. Dalla statistica di Kraus (52) nella quale sono riassunte le ricerche di Neumann, Seitz, Konjajeff, Hueppe, Wright, Silvestrini e le sue, risulta, che su 185 casi nelle orine il bacillo del tifo esisteva allo stato puro 44 volte, di più 3 volte si trovò ancora il bacillo, ma mescolato agli stafilococchi o a streptococchi e in 32 casi si trovarono solamente degli stafilococchi. Besson (53) ripetè le ricerche sull'orina di 33 tifosi, di cui 9 senza albumina, 12 con meno di un grammo di albume per litro e 12 con più di un grammo e trovò il bacillo del tifo nell'orina di sei, di cui uno con albuminuria lieve e 5 con albuminuria sovra un grammo.

Richardson (54) su 38 tifosi trovò i bacilli del tifo nelle orine in nove vale a dire nel 25 % come nella statistica di Kraus ed anche Horton-Smith (55) ottenne gli stessi risultati. Questi due autori avrebbero però notato, che la comparsa dei bacilli nelle orine avviene di solito nel periodo tardivo della malattia. Di recente però, modificando questa conclusione, Schichbold (86) dice che l'eliminazione ha luogo quando esiste un affezione diretta dei reni e che comincia breve tempo dopo, che si è iniziato il processo morboso renale.

In conclusione, come si vede, il bacillo del tifo nelle orine dei tifosi è frequente e se si tien calcolo, che il più delle volte si fece una ricerca sola per malato e le altre volte poche ricerche, bisogna ritenere, che in realtà il bacillo nelle orine sia ancora più frequente di quello, che non portino le cifre surriferite.

Ora per tutte le ricerche, specialmente sperimentali, si deve ritenere, che l'eliminazione dei bacilli pei reni possa avvenire anche senza una lesione almeno notevole di questi. Ad ogni modo le alterazioni sovratutto leggiere dei reni nella tifoide sono frequenti e per persuadersene basta tener conto del gran numero di volte in cui compare in questa malattia l'albuminuria. Curschmann (27) dice di averla osservata nella sua pratica dal 15 al 20 %, Jez (56) riassumendo una statistica di 449 casi porta il 35 %, Besson (53) su 77 casi la vide nel 61 % e Rostoski (57) che impugna le cifre di Curschmann, la trovò nel 59,2 %. Le percentuali sono quindi molto alte e certamente, se le ricerche fossero state fatte sempre in tutto il corso della malattia, salirebbero anche di più. Si aggiunga, e ciò può servire a spiegare l'esito delle mie ricerche sui reni, che da Weill, Curschmann e sovratutto da Rostoski si è constatato, che la comparsa dell'albuminuria è decisamente più frequente allo stadio iniziale della malattia.

Nel campo clinico accenno ancora alla forma renale della tifoide, al *nefrotifo*, nel senso di una localizzazione prevalente del bacillo del tifo nei reni, accompagnata da insolita mitezza delle manifestazioni e delle alterazioni intestinali. Questa forma preconizzata da Immermann, Gubler, Legroux, Hanot, Robin, fu poi affermata e fissata da Amat (58) e in seguito

ristudiata e discussa da Homburger, Kussmaul e da ultimo da Rostoski. Ora esiste essa veramente? Gli osservatori tedeschi tendono a negarla, almeno nel senso sovraesposto, non ammettono una forma renale caratteristica nè anatomicamente, nè clinicamente, ma ammettono la possibilità della comparsa di una nefrite in corso di tifoide.

Le lesioni anatomiche del rene nella tifoide studiate principalmente da Wagner (59), Hoffmann (60), Boetcher (61), Renaut (62), sono per la mia esperienza le seguenti:

Nel 72 % dei casi i reni sono piuttosto pallidi e fuori di ciò macroscopicamente normali.

Nel 5 % trovai i reni tumidi fin di $^1/_3$ sovra la norma, colla corticale sporgente, torbida, congesta, con strie e variegature emorragiche. Al microscopio vidi che prevalevano i fatti emorragici interstiziali e intratubulari, quest'ultimi accompagnati da conseguente dilatazione delle capsule del Bowmann e dei tubuli contorti. I fatti degenerativi degli epiteli non mi apparvero spiccati e in gran parte dovevano essere conseguenza delle turbe di circolo. Non molti i cilindri fibrinosi, non vidi mai i punti mixoidi di Renaut.

Nel 15 % rinvenni i linfomi di Wagner; li trovai già nella 2ª settimana: di regola almeno ad occhio nudo in ogni caso si riducevano ad uno o a pochi (10 a 20), ma in un caso (Oss. 12) appunto di 2ª settimana erano numerosissimi. Tenni il termine di *linfoma*, perchè è usato da tutti, ma esso naturalmente è inesatto. Sono formati da un centro d'infiltrazione parvicellulare, inizialmente intertubulare, accompagnato nel loro maggiore sviluppo da formazione di reticolo fibrinoso, da disgregazione del tessuto e da degenerazione dei singoli elementi principalmente epiteliali. È un granuloma e può divenire un ascessolino, ma di regola la disgregazione è più mite e tarda, che non soglia avvenire negli ascessolini da altri agenti, per cui ad occhio nudo resta più solido, come un nodicino biancastro. Di più, e questo spiega la sua speciale consistenza, è prodotto dalla presenza del bacillo del tifo, il quale dimostra un potere piogene modesto. Per questo il termine di linfoma, allo scopo di distinguerlo dagli ordinari ascessolini, può essere giustificato, ben inteso, annettendogli un senso convenzionale.

In un caso (oss. 26) nei reni trovai dei linfomi, ma accanto a loro vi erano degli infarti (ne esistevano in quel caso anche nella milza) in via di rammollirsi, dovuti a trombo-arterite tifica.

In ultimo nel 5 % delle mie ossorvazioni i reni erano seminati di ascessolini miliari, ematogeni anch'essi, dovuti ad infezione secondaria.

Prima di dire delle mie ricerche batteriologiche devo ricordare, che Seitz (11) ha cercato in 10 casi i bacilli del tifo nei tagli dei reni e non li trovò e che Faulhaber, facendo colture con piccoli frammenti del rene,

trovò i bacilli del tifo 4 volte su 4. Ogler e Flexner (63) in un caso e Pertik (riportato da Jez 56) in un altro hanno ottenuto il bacillo del tifo puro dagli ascessi miliari dei reni.

Io ho eseguito le colture dei reni in 21 casi (non vi sono compresi i tre casi di setticoemia tifica) tenendo conto solamente di quelli in cui il bacillo di Eberth esisteva ancora negli organi elettivi. Fra essi vi erano due casi di nefrite diffusa, coi caratteri morfologici, che accennai più sopra, tre di linfomi, uno di infarti, due di ascessolini miliari.

In quattro altri casi mandati all'istituto per tifoide con nefrite secondaria o intercorrente, feci le colture da molti altri organi, ma pei reni mi limitai all'esame microscopico ed alla ricerca di microorganismi nei tagli. Di essi, se occorrerà, farò cenno nelle considerazioni.

Dei casi colle colture dai reni quattro erano in 1ª settimana. Fra essi uno fu mandato con diagnosi di ileo-tifo con nefrite e i reni presentavano la tumefazione diffusa con congestione ed emorragie già da me accennate. In tutti questi casi ottenni dai reni colonie di *b. typhi* e per mostrare in quali proporzioni ne riporterò due casi.

Osservazione 32ª. — Angela R., 7 anni (N. 26 ore, T. 12°). Complicazioni: bronco-polmonite sinistra.

Innesti dal cuore e dalle vene negativi.

Rene destro. Quattro innesti negativi, un quinto con due colonie di *b. typhi* (D.).

Rene sinistro. Tre innesti tutti sterili.

Osservazione 27ª. — Ercole Q., 6 anni (N. 17 ore, T. 0°). Complicazioni: bronco-polmonite bilaterale.

Innesti dal cuore con 1-7 colonie di *b. typhi* per tubo (D.).

Rene destro. Tre innesti ognuno con 8-10 colonie *pure* di *b. typhi* (D.).

Rene sinistro. Quattro innesti negativi e due con 1 a 4 colonie di *b. typhi.*

Negli altri due casi le necroscopie furono ritardate a 29 ore (17° centigr.) e a 31 (25° cent.) e le colture dai reni furono tutte positive pel *b. typhi* e nell'ultimo caso abbondanti. Questo era il caso di nefrite (Oss. 37ª), ma l'abbondanza delle colonie poteva dipendere in buona parte da proliferazione post-mortale. In esso dai reni ho fatto la diagnosi di sei colonie e quattro erano di *b. typhi* e due di *b. coli* presumibilmente d'invasione cadaverica.

In II settimana osservai cinque casi, fra cui il secondo caso mandato per nefrite e un caso con due linfomi.

In due casi i reni furono negativi pel *b. typhi,* ma in sua vece in uno - (Oss. 29ª) morto di peritonite perforativa - vi era il *b. coli* (D.), che pur trovai nel cuore.

Nei tre casi rimanenti i reni diedero colonie di *b. typhi* colle modalità indicate nella I settimana. È notevole il caso di nefrite diffusa, che riporto:

Osservazione 25ª. — Lucrezia A., 26 anni (N. 11 ore, T. 7°) Nessuna complicazione fuori dai reni.

Cuore con 1-20 colonie *b. typhi* per tubo (D.), di più alcune colonie di *st. p. albus.*

Rene destro. Cinque innesti negativi, un sesto con cinque colonie pure di *b. typhi.*

Rene sinistro. Cinque innesti tutti sterili.

Le alterazioni renali erano di poco conto; a tutti i modi non erano da attribuirsi gran che ad una localizzazione del b. di Eberth.

Ecco il caso dei linfomi:

Osservazione 30ª. — Amalia M., 23 anni (N. 17 ore, T. 5°). Complicazioni: bronco-polmonite destra.

Cuore (innesti ad 1 ora e 1/2 dopo morte) negativo pel *b. typhi*, invece con poche colonie di *st. p. albus.*

Rene destro. Due innesti dai linfomi con circa 20 colonie *pure* di *b. typhi* ognuno. Cinque innesti lontani dai linfomi, di cui due negativi e tre con circa 30 colonie di *b. typhi* ognuno. In un tubo di questi ultimi assieme al *b. typhi* vi erano alcune colonie di streptococco piogene.

Rene sinistro. Sei innesti, di cui quattro sterili e due con una colonia sola di *b. typhi* ognuno.

Qua doveva essere avvenuta una vera localizzazione del bacillo del tifo nel rene destro.

Nella III settimana feci sei osservazioni, di cui una con un linfoma.

In tre di esse, compresa quella del linfoma, i reni furono negativi.

Nei tre casi positivi più della metà o 2/3 degli innesti dai reni rimasero negativi e nei rimanenti si svilupparono da una a cinque colonie al più di *b. typhi* per innesto; le colonie erano sempre pure. Appariva manifesto, che in confronto delle settimane precedenti il b. del tifo si faceva più raro nei reni e tendeva a scomparire.

Nella IV settimana ho osservato tre casi, di cui uno con parecchi linfomi ed uno con ascessolini miliari. Solamente in quello dei linfomi (Oss. 28ª) trovai il b. del tifo ed anche in lui una sola colonia su otto innesti. Osservai *in questo caso* al microscopio i tagli di due linfomi e in quelli di uno trovai i b. del tifo in grande quantità, mentre in quelli dell'altro non vi era alcun microorganismo e il bacillo doveva essere scomparso.

Nel caso degli ascessi miliari (Oss. 38ª) vi era il b. coli (D.) copiosissimo, nel terzo caso nulla.

In V settimana ebbi ancora tre osservazioni, di cui una con grossi infarti nel rene destro in via di rammollirsi e alcuni linfomi, ed una di nuovo con ascessolini miliari.

Il b. del tifo esisteva ancora nel caso degli infarti e solo dentro questi numerosissimo.

OSSERVAZIONE 26ª. — *Umberto F., anni 20* (N. 5 ore, T. 0°). Broncopolmonite bilaterale e infarti dei reni e della milza.

Innesti del cuore negativi.

Rene destro con infarti. Quattro innesti dagli infarti con moltissime colonie *pure* di *b. typhi* (D.) Tre innesti lontano dagli infarti, negativi.

Rene sinistro senza infarti. Sei innesti negativi.

La ricerca dei microorganismi nei tagli confermò i risultati delle colture. I bacilli esistevano solamente degli infarti, erano anzi circoscritti alla parte più esterna della gangrena, dove costituivano dei trombi entro numerosi vasi sanguigni.

Nel caso di ascessolini miliari trovai *puro* lo *st. p. aureo* (è il solito caso di settico-pioemia, Oss. 35ª); nel terzo caso le colture furono sterili.

Riassumendo, su 21 casi io ho trovato il bacillo del tifo nei reni *tredici* volte e l'ho trovato *undici* volte puro, *una volta* con streptococchi ed un'altra volta con alcune colonie di *b. coli* d'invasione cadaverica. Vi era sempre nella I settimana, tre volte su cinque nella II, tre volte su sei nella III, una volta sola nella IV, e una nella V e anche allora nei linfomi e negli infarti.

Come ben si vede non è più il caso di mettere i reni fra le *sedi costanti* del bacillo del tifo e meno ancora fra le *elettive*.

Almeno di massima la presenza del b. di Eberth nei reni non sembrava d'attribuirsi ad una semplice invasione post-mortale. Così essa non mostrava di aver rapporti sicuri colla presenza del bacillo nel sangue del cuore, giacchè in quattro casi il bacillo di Eberth vi era nei reni e mancava nel sangue del cuore e viceversa in tre altri esisteva nel cuore e mancava nei reni. Nè si accorda granchè con una diffusione post-mortale il fatto, che il b. di sovente mancava del tutto in un rene e anche in parecchi tubi dell'altro, mentre nei tubi rimanenti vi era un numero considerevole di colonie.

È più probabile, che in parecchi casi la presenza del b. del tifo nei reni fosse dovuta alla permanenza nel tessuto renale dei germi pervenutivi negli ultimi periodi della vita e non eliminati, nè uccisi. Naturalmente questi germi appena arrivati sul sito non potevano essere numerosi, ma si sarebbero relativamente moltiplicati nel tessuto per la proliferazione post-mortale. Così in questi casi si escluderebbe l'idea di una vera localizzazione morbosa, di una complicazione. D'altronde questo concetto si connette col fatto sovraccennato, parlando delle ricerche sulle orine, che il rene elimina i bacilli del tifo e di esso anzi dà a sua volta una prova novella. Depongono favorevolmente in questo senso la *frequenza* del bacillo nei reni senza loro alterazioni notevoli, la *scarsità* delle colonie e più ancora l'osservazione da me fatta, che nella I settimana il b. nei reni è costante, poi va scomparendo progressivamente col procedere della malattia, tanto che nella IV e V settimana esisteva, solamente come localizzazione morbosa negli infarti e nei linfomi. Con ciò si accorda pure il dato clinico, che l'albuminuria è più frequente al principio

della malattia. Naturalmente al rene i germi arrivano dal gran circolo e non possono essere molto numerosi e per quanto si può prevedere, nemmeno continui, quindi l'eliminazione da lui confrontata con quella del fegato dovrà essere modesta e nello stesso tempo non costante. Fra la percentuale di casi positivi nelle orine (25 %) e questa mia dai cadaveri (64. 9 %) vi è una forte differenza, ma essa non è difficile a spiegarsi: i miei casi per l'esito finale erano tutti gravi; fra essi erano comprese delle vere fissazioni del bacillo, di più in loro aveva avuto campo d'agire la proliferazione post-mortale.

Procedendo nella valutazione, in altri dei miei casi positivi si trattava di una generalizzazione del b. del tifo e in essi ambedue i reni erano positivi e con loro parecchi altri organi naturalmente refrattari.

Veniamo ai casi di lesioni renali sicure od anche spiccate.

Per le nefriti dirò anzitutto, che contrariamente ad Amat (58) nei miei casi ho trovato le alterazioni intestinali così gravi, come di consueto. Circa i rapporti fra la presenza o meno nei reni dei bacilli nel senso di una fissazione morbosa e le nefriti diffuse di quel grado, di cui feci cenno, non ho dati sufficienti per pronunciarmi in modo assoluto. Ripeterò, che nei due soli casi di esse, in cui feci le colture dai reni, in uno i bacilli del tifo furono abbondanti, ma la necroscopia fu ritardata e nell'altro furono molto scarsi (su 11 innesti uno solo positivo con 5 colonie). In un terzo caso (Oss. 5ª), in cui pei reni mi limitai alle ricerche nei tagli, non vi ho trovato i bacilli. Ora le flogosi renali diffuse per le osservazioni e gli esperimenti vengono ritenute di massima di origine tossica e nella tifoide i veleni batterici o dal ricambio non mancano e da loro potrebbe ben derivare il processo renale.

In un caso (in cui feci le colture da molti altri organi, ma non dai reni) di probabilissima nefrite parenchimale gravidica, riacutizzatasi nella tifoide (Oss. 8ª), morto in II settimana, trovai nei reni fortissime alterazioni degenerative degli epiteli corticali con emorragie numerose e centri di infiltrazione parvicellulare attorno alle arcate vasali e all'inizio dei vasi retti e dentro questi centri vi rinvenni cumuli frequenti di bacilli del tifo. Qua però non saprei qual parte fare alle alterazioni preesistenti e quale alla riacutizzazione tifosa.

Aggiungerò ancora, che in un caso (Oss. 33ª) di avanzatissima nefrite interstiziale con glomerulite, morto in II settimana col quadro dell'uremia (colture da otto ossa lunghe) cercai nei tagli dei reni con insistenza i bacilli, ma non ve li trovai.

Pei *linfomi* su tre casi in due colle colture ottenni il b. del tipo puro e nel terzo vi era un linfoma unico nè mi risulta di avere fatto le colture direttamente da lui. Di più dimostrai i bacilli nei tagli sia nell'infiltrazione parvicellulare intertubulare, sia nei tubuli del territorio impegnato, sia là

dove il tessuto si disgregava; mentre non li vidi nell'interno dei vasi sanguigni, nè nel tessuto lontano dai linfomi. È notevole, che in quarta settimana già in parecchi linfomi i b. erano scomparsi, come mi dimostrarono colture e tagli. *Quindi i linfomi renali sono dati dalla presenza diretta del b. del tifo, il quale però tende a scomparirvi presto,* come succede del resto e anche con maggior precipizio nei linfomi di altri organi (fegato, simpatico).

Per la patologia ha importanza il caso, cui accennai più sopra (Oss. 12ª), di linfomi renali numerosissimi. Era in II settimana e fu mandato con diagnosi di ileo-tifo con nefrite acuta. Al di fuori dei linfomi, che avevano la solita struttura ed erano assai minuti, i glomeruli e gli epiteli erano quasi del tutto normali. Era quindi una *nefrite linfomatosa*, che aveva dato gravi fenomeni clinici.

Nel caso *di infarti* questi erano causati da una trombo-arterite tifica e come dissi vi era il b. di Eberth solo, numerosissimo e disposto in modo caratteristico. In essi il rammollimento non era molto avanzato e questo per lo scarso potere piogene del *b. typhi.* Del resto, gli infarti renali (come del resto quelli degli altri organi), che nella tifoide non sono molto rari (Hoffmann), possono essere prodotti o invasi da microorganismi di infezioni secondarie, ma allora potranno rammollirsi più facilmente in ascessi.

Per gli ascessi miliari è notevole, che non vi trovai il *b. typhi*, ma il b. coli (come in un caso di Chantemesse e Widal) e lo *st. p. aureo.*

È probabile, che anche nei casi di Flexner e di Pertik l'aspetto degli ascessi miliari fosse più consistente e sostenuto dell'ordinario e corrispondesse a quello del linfoma, che come già dissi, quando è ben sviluppato, ha la struttura di un ascessolino.

CERVELLO.

Fra le alterazioni grossolane del sistema nervoso centrale io vidi solamente un' estesa emorragia sottodurale, che comprimeva un peduncolo cerebrale (Oss. 11ª). In quel caso le colture le ho dovute limitare al midollo osseo. Non vidi mai nè meningiti suppurative, nè ascessi, nè rammollimenti. Invece riscontrai quasi abitualmente le alterazioni già descritte da Buhl, Hoffmann (60), Curschmann (21); lieve congestione della pia e della massa encefalica; non di rado un grado sensibile e talora notevole di edema cerebrale e qualche volta un aumento non forte, ma sicuro del liquido cefalo-rachidiano, il quale però, fuori di questo, aveva aspetto normale. Quest'ultimo fatto fu ora confermato anche nel vivente da Salomon colla puntura lombare. I casi da cui feci colture non presentavano nulla

di più. In un caso ad occhio nudo avevo dubitato della presenza di centri di rammollimento, ma poi l'esame microscopio li escluse. Fuori di dubbio anche nel cervello si devono produrre, benchè non così frequenti, quelle alterazioni a centri, che già indicai nei reni, linfomi, ascessi miliari, ma parecchi coefficienti, quali sono il colorito, la consistenza della sostanza cerebrale, la speciale distribuzione dei vasi sanguigni, impediscono, almeno a fresco, di rilevarli.

Delle alterazioni microscopiche del cervello nella tifoide studiate da Popoff, Carlo di Baviera, Blaschko, da Rattone, sovratutto per lo stato dei vasi sanguigni e delle quali mi sono occupato anch'io per ragioni di confronto in altro mio lavoro (64), qui non posso parlarne, anche perchè le ho cercate in pochi casi e non a sufficienza per cavarne delle conclusioni sicure.

Ho fatto le colture dal cervello in 29 casi di tifoide. Due di essi però furono negativi in tutti gli organi e per questo tengo conto appena di 27 casi, nei quali il b. del tifo esisteva ancora, almeno negli organi elettivi.

Le colture le faccio quasi esclusivamente dalla corteccia e sostanza bianca sottocorticale. Allo scopo mi valgo di un ago di platino molto robusto. Dopo aver fatto sollevare un lembo di dura, infiggo l'ago nella corteccia, poi facendo perno colla punta imprimo all'ago un movimento circolare e così distacco un cono di sostanza cerebrale della grossezza da uno a due cm^3, che porto e distendo sulla superficie del mezzo di coltura. Se rimanessero dei pezzetti grossi di materiale lo sviluppo batterico può avvenire nel loro interno e per questo dopo alcuni giorni è opportuno di romperli, di ridisseminarli.

Nella I settimana di malattia ho fatto due osservazioni sole. In una il cervello fu negativo, nell'altra fu positivo, ma in grado assai scarso.

Osservazione 32ª. — Angela R., 7 anni (N. 26 ore, T. 12 cent.). Broncopolmonite sinistra. Cuore e vene negativi.

Cervello. Tre innesti sterili, uno con due o tre colonie pure di *b. typhi* (D.).

Nella II settimana ho fatto nove osservazioni. Di esse in quattro il cervello fu completamente negativo e in cinque fu positivo, ma in grado differente da un innesto all'altro. In un caso appena 2-3 colonie in un innesto, come nel caso positivo di I settimana. Nel secondo, che riporto, il numero fu maggiore:

Osservazione 23ª. — Cesare F., 12 anni (N. 11 ore, T. 10). Nessuna complicazione.

Cuore. Un innesto negativo e tre 1-2-4 colonie pure *b. typhi* (D.).

Cervello. Quattro innesti con 1-10-10-40 colonie *b. typhi* (D).

Qui fra le colonie del cervello trovai una colonia di *b. coli* (D.). Feci però la diagnosi di undici colonie del cuore, tibie, gh. inguinali, gh. peribronchiali ed erano tutte di *b. typhi*.

Fra i tre casi positivi rimanenti ve n'erano due di setticoemia da *b. typhi*, ma anche in essi fra i risultati del cuore e quelli del cervello non vi era armonia e anche nel cervello vi erano degli sbalzi da un innesto all'altro. Ne riporto un caso, che io ho seguito negli ultimi tre giorni di vita, dubitando di tifoide e poi sospettando una leptomeningite della volta.

Osservazione 17ª. — Severina M , 20 anni (N. 14 ore, T. 23). Nessuna lesione intestinale; nessuna complicazione.

Cuore. Ogni innesto più di 100 colonie *b. typhi pure* (D).

Cervello. Sei innesti sterili, tre positivi con 4-18-30 colonie pure *b. typhi* (D.).

Quattro di questi casi positivi della II settimana appartenevano a quelli, in cui la resistenza al bacillo è diminuita in molti organi che non sono sede costante e in due anzi, come già dissi, vi era una setticoemia da *b. typhi.*

In III settimana ancora nove osservazioni, di cui sette negative. Dei due casi positivi l'uno su cinque innesti ne diede quattro con 1 a 4 colonie del tifo ognuno e l'altro, che era stato mandato colla diagnosi di meningite tifica, su quattro innesti ne presentò tre sterili ed uno con parecchie colonie pure del bacillo.

In IV settimana quattro osservazioni, di cui due del tutto negative e due positive pel *b. typhi*. Dei due l'uno diede un innesto solo positivo e l'altro tre innesti negativi e quattro positivi complessivamente con sette colonie di bacillo del tifo.

Al di là della IV settimana ho osservato due casi di cui uno ancora col b. del tifo (Oss. 36ª). Fu recato all'Ospedale in fine della IV settimana e ci rimase nove giorni con fenomeni nervosi assai spiccati, prevalenti: delirio, contratture, miosi, cofosi, ecc. All'esame del cervello trovai il liquido cefalo-rachidiano in quantità doppia della norma, limpido e la massa encefalica molto edematosa. Il *b. typhi* esisteva negli organi costanti, ma fuori di loro non lo trovai, che nel cervello, dal quale si svilupparono da 20 a 30 colonie per innesto. Si trattava quindi di una vera localizzazione del *b. typhi*.

Il secondo caso, quello negativo pel *b. typhi* presentava una setticopioemia da st. p. aureo e anche dal cervello isolai questo microorganismo (Oss. 35ª).

In breve su 27 casi, in cui il *b. typhi* esisteva tuttora negli organi elettivi, nel cervello lo trovai *undici* volte fra cui *dieci* volte puro e una

volta associato al *b. coli.* Fra i sedici casi negativi pel *b. typhi*, una volta sola trovai un altro microorganismo lo st. p. aureo. Degli undici casi positivi pel bacillo in sette ho eseguita la diagnosi batteriologica completa delle colonie del cervello esaminando complessivamente sedici colonie; nei quattro casi rimanenti i risultati del cervello non sembravano dubbi e la diagnosi l'eseguii per colonie di altri organi.

Questi i risultati delle mie ricerche, a proposito dei quali mi pare, che si possa escludere almeno di massima la possibilità, che il b. del tifo nel cervello vi fosse pervenuto per una diffusione post-mortale. Le vene giugulari, come dissi a suo luogo, le trovai quasi sempre sterili e quindi la diffusione non poteva farsi per quella via. Di più dei miei undici casi col cervello positivo, in cinque il bacillo mancava nel cuore; mentre di contro in sei altri casi, in cui il bacillo esisteva nel cuore, lo stesso mancava nel cervello. Inoltre ho fatte le mie ricerche pel tempo e la temperatura in condizioni buone. Difatti le necroscopie dei casi positivi all'infuori di due vennero eseguite fra 9 e 20 ore dalla morte e sei volte con una temperatura fra 4 e 12 centigr. Le due necroscopie ritardate le eseguii a 24 e a 26 ore e noto, che in quest'ultima non era ancora avvenuta la invasione post-mortale del bacillo del tifo nel sangue. Aggiungerò, che nei casi con reperto negativo, le ricerche non furono fatte in condizioni migliori, anzi per due di essi le necroscopie caddero a 30 e a 50 ore dalla morte.

Da queste ricerche risulta, *che anche il cervello*, come il rene, *non è una sede costante del b. del tifo*, ma che però non si deve nemmen ritenere, come uno degli organi più resistenti al bacillo stesso. Quando vi è, non è diffuso, ma è distribuito qua e là a gruppi, quasi accantonato. Vi appare più di frequente in quei casi in cui il bacillo, vincendo la resistenza di molti tessuti refrattari, tende a generalizzarsi, ma non appare raro nemmeno il caso di una di lui localizzazione singola, isolata nel cervello. Di queste fra i miei casi vi appartiene di sicuro l'osservazione positiva di V settimana (Oss. 36ª) e probabilmente ve ne saranno delle altre fra le rimanenti, ma per affermarlo mi occorrerebbe ciò che mi manca, una storia clinica adeguata ed un esame istologico fatto di proposito. Anzi, a questo punto devo dire, che uno studio ad un tempo clinico, batteriologico ed istologico sull'asse cerebro-spinale nella tifoide, esteso ad un largo numero di casi è desiderabile, che sia fatto al più presto. Sarà a mezzo di lui, se si uscirà finalmente dal periodo delle congetture nell'interpretazione dei disturbi nervosi nella tifoide e se si potrà stabilire, quale è veramente l'importanza dei casi isolati di reperto di b. del tifo nel cervello (Silva 66) o nel midollo spinale (Curschmann 65) resi noti fin qui. Dico ciò, perchè ora da queste mie ricerche risulta, che il b. del tifo nel cervello dei cadaveri non è raro.

In ultimo devo fare un osservazione anatomica. Nei miei undici casi col cervello positivo pel b, d'Eberth il liquido cefalo rachidiano era affatto limpido; in breve non vi era meningite. Ne viene, che a lato dei casi di meningite purulenta da b. del tifo rigorosamente riscontrati fin qui (Carbone e Mensi 67, Stühlen 68, ecc., e Daddi 88, Kühnau 89) bisogna metterne degli altri nei quali vi è il bacillo, ma manca l'infiammazione della meninge. Da ciò l'ammonimento ora che è in uso la puntura lombare, anzi Salomon la propone quasi metodicamente pei tifosi con gravi turbe nervose, ed è quindi possibile l'accertamento del bacillo, nel liquido cefalo-rachidiano anche del vivente (Jemma 69), di non ammettere in base alla presenza del bacillo l'esistenza di una meningite tifica.

Glandola pituitaria. — Ho eseguito le colture in quattro casi, di cui uno in I e tre in II settimana di malattia. In tre casi di essi il risultato fu negativo e in due lo era stato contemporaneamente anche per il cervello, mentre nel terzo le colture di questo avevano dato da 3 a 4 colonie di *b. typhi* per ogni innesto.

Nel quarto caso il cervello dava molte colonie di *b. typhi* e gli innesti dalla pituitaria erano pure positivi con un numero discreto di colonie.

Da ciò la conclusione, che *la pituitaria non è sede elettiva del b. del tifo*, ma può esserne sede accidentale sovratutto, quando il bacillo esiste nel cervello.

Glandola pineale. — Eseguii le colture in due casi soli (II settimana) e tutte due le volte con esito negativo. In uno di questi casi il cervello era stato anch'esso negativo e nell'altro invece positivo pel *b. typhi.*

Gangli del simpatico. — Ho fatto le colture dal ganglio cervicale superiore in sei casi (V. il mio lavoro sul simpatico 28) di cui due in II settimana, due in III, uno in IV e uno in V. Solamente in un caso di II settimana (Oss. 8ª), che io considero di setticoemia da b. d'Eberth, le colture del simpatico furono positive pel *b. typhi* e come dissi nell'apposito lavoro nei tagli microscopici trovai un cumulo di bacilli cinti da infiltrazione parvicellulare.

POLMONI.

Quando i b. del tifo sono entrati nel circolo venoso sia pel dotto toracico, sia probabilmente per le vene suepatiche, i primi organi a cui fan capo dopo il cuore destro sono i polmoni. Qui si deve domandare: ma questo passaggio, che avviene in tutti i casi, del b. del tifo nei vasi polmonari non determina nè sintomi, nè alterazioni di sorta? A quest'ora

non si può dare alcuna risposta, perchè in quel senso non furono fatte indagini nè nell'uomo, nè sperimentali. Anche le ultime ricerche di Lépine e Lyonnet (70) vennero eseguite iniettando i b. in trachea e non nei vasi sanguigni. Nella tifoide umana vi sono costantemente i sintomi bronchiali e potrebbe essere, che essi dipendessero da tale passaggio dei b. del tifo. Invece nel campo batteriologico da tutte le ricerche fatte fin qui restò assodato il fatto, che il polmone non è sede elettiva nè costante del b. del tifo, per cui questo vi passa, ma non vi resta e meno ancora vi si moltiplica. Di contro però i polmoni possono presentare il b. del tifo nel caso di processi infiammatorii e lo possono presentare o allo stato puro o mescolato ad altri microorganismi.

Già Klebs (2) diede il disegno di un polmone splenizzato in corso di tifoide, nel quale si vede un cumulo di bacilli, che hanno la forma del b. del tifo, ma che potrebbero anche appartenere al *b. coli*, come io per l'esperienza dei miei preparati posso far fede. In seguito però nelle pneumoniti dei tifosi si isolò il b. del tifo da Foà e Bordoni-Uffreduzzi (71), da Chantemesse e Widal (12), da Polinére (72), da Finkler (73), da Karlinsky (74), da Bruneau (75), ecc. Karlinsky ricorse alla puntura dei polmoni nei malati e su nove casi trovò due volte il diplococco lanceolato puro, una volta lo *st. p. aureo*, due volte gli streptococchi puri e quattro volte i b. del tifo: questi ultimi però solamente in due malati allo stato puro, mentre negli altri due erano mescolati agli streptococchi. Anche Bruhl (87) in un caso ottenne colla puntura del polmone il *b. typhi* puro e ultimamente colla puntura e dallo sputo in due casi ebbe lo stesso risultato Stühlern (76). Accanto però a questi casi di lesioni polmonari, nelle quali si trovarono b. di Eberth, bisogna ricordare, che ve n'è un numero ben maggiore nei quali si trovano i soliti agenti delle polmoniti lobari e lobulari.

Anche nelle pleuriti, massimamente purulente, si riscontrò il b. del tifo e quasi sempre allo stato puro. Ricordo le osservazioni di Valentini, Loriga e Pensuti, Fernet, Weintrand, Spirig (79), Sahli (80), Dineur, Besson (53), Achard (78), Warburg, di cui la maggior parte è raccolta nel lavoro riassuntivo di Labiche (77).

Le mie ricerche sui polmoni furono unilaterali e come portava l'indole del mio studio, tennero di mira principalissimamente il *b. typhi*. Le ho fatte solamente in otto casi e in essi:

a) ho eseguito le colture per isolare i vari microorganismi;

b) ho allestito preparati per distensione sui vetrini col succo della parte alterata;

c) e in tre casi ho fatto la colorazione dei microorganismi nei tagli.

Fra le colonie isolate ho fatto la diagnosi batteriologica completa, in tutti i casi in cui li trovai del *b. typhi*, del *b. coli*, del *m tetragenus*. Per

le colonie degli streptococchi mi limitai ad osservare i caratteri delle colonie ed a farne preparati microscopici, non posso quindi darne una classificazione sicura.

Negli otto casi così osservati quattro erano *bronco-polmoniti* allo stato di splenizzazione o poco più (una in 1ª settimana, due in 2ª, una in 4ª), uno era di *bronco-polmonite* con *ascesso metastatico* (3ª settimana), uno di *ascessi metastatici* e *pleurite purulenta* (5ª settimana), uno di *infarti* in via di fusione purulenta (5ª settimana) e l'ottavo di *infarti emorragici del polmone* e *pleurite* a copioso essudato siero purulento (4ª settimana).

Il b. del tifo lo trovai solamente nell'8° caso, quello di infarti emorragici del polmone con pleurite siero-purulenta e anche là lo trovai mescolato collo *st. p. aureo.*

Riassumo brevemente l'osservazione (oss. 28ª).

Macedonio A., 47 anni. Decorso regolare di tifoide di gravezza media fino nella 4ª settimana senza segni di localizzazioni speciali e senza complicazioni. A quest'epoca insorge d'improvviso un dolore puntorio fortissimo al costato sinistro. La febbre risale sopra 39°. Compare tosse con espettorato tinto da sangue, accompagnata dai segni fisici progressivi di una pleurite essudativa. Dopo tre giorni collasso e morte.

Necroscopia a 30 ore. T. 4°. Nella pleura sinistra un litro e mezzo di siero fibrinoso alquanto torbido ed uno straterello di essudati fibrino-plastici sulla pleura viscerale e parietale. Nel lobo inferiore del polmone aree rosse emorragiche, che al microscopio risultano formate da infarti emorragici, originati da trombo-arterite tifica Nell'intestino ulceri tifose nel maggior numero deterse e pigmentate, alcune però ancora midollari. Nei reni da 3-4 linfomi tifosi in ognuno.

Colture. Milza, fegato, gh. meseraiche, omero d. con colonie *pure b. typhi.*

Cuore. Sei innesti, due colonie *b. typhi* e due *st. p. aureus.*

Essudato pleurico (sei colture) e infarti polmonari (quattordici colture) numerosissime colonie di *b. typhi* e poche di *st. p. aureus*, in ambedue. Diagnosi batteriologica per le colonie del cuore, milza, omero, polmone. Nei tagli microscopici degli infarti polmonari trovai i *b. typhi* sovratutto nei vasi sanguigni o in loro prossimità; invece gli stafilococchi erano rappresentati da pochi elementi isolati, disseminati in modo uniforme.

In questo caso devono essere arrivati nelle arterie polmonari degli emboli infettati da b. del tifo, i quali devono anzitutto aver prodotto gli infarti. Si deve ritenere che lo *st. p. aureo* sia arrivato agli infarti per la via dei bronchi, caso non raro, e non per quella del sangue, perchè mancava in tutti gli altri organi e perchè negli infarti era distribuito in modo uniforme senza rapporto coi vasi sanguigni. Nella pleura vi erano tutti due i microbi, il b. del tifo e lo *st. p. aureo* e quindi la pleurite dobbiamo metterla fra quelle da infezioni miste; quantunque tutto porti a ritenere, che nel principio sia stata prodotta dal *solo b. del tifo* e che lo *st. p. aureo* non vi sia giunto, che come germe secondario e forse molto tardi.

Richiamo l'attenzione sull'origine della pleurite da emboli e conseguenti infarti polmonari, perchè è assai probabile, che siano avvenuti nello stesso modo taluni dei casi di pleurite tifica resi noti finora. Ricordo, che in un caso di Besson (53) l'essudato dal più al meno era tinto di sangue, ciò che poteva dipendere dalle turbe di circolo provocate da emboli. Del resto è ben noto l'insorgere di pleuriti purulente per emboli micotici nel polmone e conseguenti ascessi metastatici: per le pleuriti post-tifiche ne fa cenno anche Curschmann (27) e più sotto io pure ne ricordo un caso da *st. p. aureo.* Ma pel b. del tifo il fatto è degno di nota speciale, perchè esso appunto negli infarti (come io ne ho fatto l'esperienza nella milza e nei reni) spiega il suo potere piogene e può quindi per la vicinanza della pleura divenire la causa della pleurite purulenta.

(*Continua*).

III.

Laboratorio di Patologia generale dell'Università di Roma

Ricerche su alcune proprietà dei sieri emolitici

Per il dott. ATTILIO ASCARELLI.

Il Bordet (1) constatò come trattando animali di specie A con iniezioni ripetute di sangue defibrinato (in quantità di circa 50 cmc.) di animale di specie B, nel siero dell'animale A si producono sostanze dissolventi l'emazie dell'animale B. Egli studiò in vitro quest'emolìsi specifica, preparando delle cavie con sangue di coniglio e dimostrò:

1. Che il siero di cavia così preparato agglutinava con grande energia i globuli del coniglio.

2. I globuli così agglutinati presentavano in seguito fenomeni di distruzione grave.

3. Questo siero attivo riscaldato per mezz'ora a 55°, mantiene la proprietà di agglutinare, ma perde quella di distruggere i globuli rossi del coniglio, proprietà che riacquista allorchè vi si aggiunge una certa quantità di siero anche non preparato.

Da tutto ciò il Bordet (l. c.) deduce come i due fenomeni di agglutinazione e di distruzione, sotto l'influenza di un siero preparato, sieno provocati da due sostanze nettamente distinte, una sostanza distruttiva che separa lo stroma delle emazie dall'emoglobina; sostanza che perde le sue proprietà ad una data temperatura, e una sostanza che non si altera con riscaldamento.

Ma non solo questo è provato, è provato anche che questa proprietà dissolvitrice dei globuli può dal siero riscaldato riacquistarsi con l'aggiunta di una certa quantità di siero di animale nuovo della stessa specie, mentre di per sè questo siero non preparato non ha proprietà dissolvente.

Quindi col riscaldamento non si distrugge la sostanza dissolvitrice dei globuli, quel *quid* cioè che il siero ha acquistato con la preparazione, ma si distrugge invece un'altra sostanza contenuta anche nel siero normale, che potrebbe interpretarsi come una sostanza che servisse di stimolo, a che il *quid* dissolvente esercitasse la specifica azione.

È giusto riconoscere, come prima del Bordet, il Belfante e Carbone (2) avessero riconosciuto nel siero di animali inoculati con sangue eterogeneo la esistenza di sostanze tossiche, per quella specie di animale che aveva fornito il sangue da inoculazione. Però non riconobbero come l'azione tossica dipendesse da una agglutinazione e da una emolisi.

Tutte le esperienze suaccennate, le proprietà che si sviluppano nel siero di un dato animale convenevolmente trattato; proprietà specifiche secondo il genere di trattamento ricevuto, danno ragione e pienamente confermano la legge di Behring (3): « iniettando in un animale elementi dotati di certe attività di ordine biologico, si stimola nell'animale la produzione di sostanze nuove specifiche capaci di inibire quelle sostanze nocive degli elementi considerati. Il modo di formazione di questi anticorpi è stato recentemente spiegato con alcune ipotesi ingegnose dall'Ehrlich (4, 5, 6, 7). Le ipotesi dell'Ehrlich sono molto ben conosciute per non stare qui a ripeterle, una descrizione esatta di esse sta nel lavoro del Galeotti pubblicato sullo « Sperimentale » (8).

Sebbene si seguiti febbrilmente a studiare sui sieri immunizzanti in genere, e sui sieri emolitici in ispecie, molte questioni restano ancora oscure, ed è allo studio di alcune di queste ch'io mi sono accinto nel Laboratorio di patologia generale dell'Università di Roma.

Il mio lavoro consiste:

1. Nel preparare un dato animale con reiterate iniezioni di sangue defibrinato di un altro animale B ed osservare se il trattamento è innocuo nell'animale A.

2. Vedere quali lesioni producono le iniezioni di un tal siero preparato nell'animale di specie B. Se producono la morte in qual dose e con quale meccanismo.

Preparazione del siero agglutinante ed emolitico.

Ho esperimentato su gli stessi animali sui quali ha esperimentato il Bordet e su altri animali, cioè preparando delle cavie con iniezioni successive di sangue defibrinato di coniglio (Bordet) e preparando un agnello con iniezioni successive di sangue defibrinato di coniglio.

Tecnica di preparazione della cavia.

Messa allo scoperto per un tratto piuttosto lungo la carotide di un coniglio e isolatala accuratamente dai tessuti e dai nervi vicini la si lega perifericamente. Centralmente la si stringe con una pinza emostatica le di cui punte sono imbottite di caoutchou, affinchè esse punte non lacerino le pareti dell'arteria. Si pratica quindi un taglio longitudinale sulla carotide e nel lume di questa si introduce una cannula sterilizzata di vetro del calibro di circa 2 millimetri, a pareti esilissime, con l'estremo libero chiuso alla lampada. Assicurata quindi con una legatura la cannula, all'arteria, si rompe l'estremo chiuso della cannula e il sangue che sgorga lo si raccoglie in una bevuta di vetro, a pareti resistenti, contenente delle palline di vetro; il tutto previamente sterilizzato. Mentre si raccoglie il sangue, si ha cura di agitare il recipiente affinchè il sangue stesso non coaguli. Raccolta così la maggiore quantità di sangue possibile, lo si defibrina agitandolo per circa mezz'ora, e poi in altro recipiente ben sterilizzato, si decanta. S'inietta quindi tal sangue defibrinato nella cavità peritoneale delle cavie in dose di circa 10 cmc. per cavia.

L'operazione si rinnova a giorni alterni, finchè con esperimenti in vitro non si abbia la certezza che il siero della cavia non abbia acquistato attive ed evidenti proprietà agglutinanti ed emolitiche per il sangue di coniglio.

Si è visto, che per preparare in tal modo le cavie sono state necessarie per lo meno sette od otto iniezioni di sangue, quindi dai 70 ad 80 cmc., in circa 15-20 giorni, quantità alquanto superiore a quella ritrovata dal Bordet (50-60 cmc.).

Per saggiare il siero delle cavie si è proceduto nel seguente modo: punta una vena dell'orecchio della cavia preparata, si fanno salire in un tubo di vetro capillare alcune goccie di sangue. Separatosi il siero, si toglie il coagulo, e in vetrino si mescola tal siero con sangue di coniglio. L'esame si fa con preparati a fresco in vari rapporti di sangue di coniglio e siero. A rapporto uguale si trova: le emazie ben presto si disciolgono e nel preparato non se ne vedono che alcune isolate e con aspetto moriforme; talora qua e là si riscontrano dei gruppi di emazie alterate e fra loro agglutinate. Si osserva anche che i leucociti subiscono alterazioni, perchè si vedono come spezzettati. Variando il rapporto tra siero e sangue accadono gli stessi fatti più o meno rapidamente, e più o meno intensamente secondo la quantità di siero adoprato. A questo primo gruppo di esperienze già fatte dal Bordet, e il di cui risultato è stato uguale a quello dell'autore francese, si aggiungono alcune altre esperienze:

1. Si è tenuto calcolo dello stato fisiologico delle cavie da esperimento, prima della preparazione e dopo la preparazione, e si è visto che tali cavie subiscono, durante il tempo in cui stanno in esperimento, una lieve diminuzione di peso e di tasso emoglobinico.

Infatti, mentre le tre cavie all'inizio dell'esperienza pesavano:

1°	gm.	590
2°	»	720
3°	»	530

con tasso emoglobinico rispettivamente del:

1° Tasso	Hb.	80 %
2° »	»	85 %
3° »	»	70 %

alla fine dell'esperienza si presentavano con:

	Peso	Tasso emoglobinico
1ª Cavia	gm. 500	70 %
2ª »	» 650	70 %
3ª »	» 430	60 %

2. Molte volte per istudiare con più precisione i fenomeni che avvenivano dopo fatto in vitro il miscuglio tra siero di cavia preparato e sangue di coniglio, al siero di cavia si mescolò, prima di metterlo in contatto con il sangue di coniglio, un granulo di bleu di metilene, poi fatto il miscuglio, si osservarono le reazioni in un preparato a fresco. Si notò:

Dapprima, rapido agglutinamento delle emazie, poi una colorazione parziale di molte di queste entro cui appaiono dei fini granuli colorati in turchino, i quali si dispongono a foggia di reticolo.

Si comincia quindi ad osservare il dissolvimento delle emazie e si vede che queste si dividono in tanti piccoli ammassi colorati in turchino, somiglianti per forma e grandezza alle piastrine del Bizzozzero; poi tali ammassi si disciolgono e non resta più alcuna traccia delle emazie. D'altra parte si osserva che molte emazie si disciolgono senza colorarsi, e che alcune resistono alla dissoluzione (n. b. la non avvenuta dissoluzione di alcuni eritrociti, potrebbe spiegarsi coll'ammettere che questi non appartengono al sangue di coniglio bensì siano alcune emazie rimaste nel siero di cavia).

Riguardo ai leucociti si osserva in tutti un rigonfiamento, e la trasformazione in una massa jalina e diafana cui segue uno spezzettamento, in alcuni una dissoluzione simile a quella studiata per i corpuscoli rossi; in altri nulla succede che richiami l'attenzione dell'osservatore.

Tutto il quadro suddescritto si svolge in circa un quarto d'ora.

3. In un tubo capillare di vetro si raccoglie qualche goccia del siero di cavia e del sangue di coniglio; dopo poco tempo il miscuglio acquista una colorazione rosso rubino, segno evidente questo che l'emoglobina è stata disciolta.

4. Tutte le suddescritte esperienze si ripetono usando siero di cavia non preparato, e si può con certezza affermare che nessuna azione evidente ha il siero normale della cavia sopra il sangue del coniglio, continuando l'osservazione per lo stesso tempo per il quale è stato osservato il siero preparato.

5. Si procede anche ad un'altra esperienza, saggiando in vitro il siero del coniglio sul sangue di cavia; e si nota che anche il siero del coniglio è nei limiti di tempo suddetto indifferente. Non bastando ciò, si iniettano nel peritoneo di una cavia 30 cmc. di siero di coniglio in sei iniezioni successive, e tali iniezioni

riescono completamente indifferenti all'animale, il quale non scema nè di peso nè di tasso emoglobinico.

6. Nella stessa maniera con la quale sono state preparate le cavie, si procede alla preparazione di un agnello, e si osserva che l'agnello affinchè acquisti nel proprio siero la proprietà di agglutinare e dissolvere il sangue di coniglio, abbisogna di un numero molto grande di iniezioni, anche tenendo conto della grossezza dell'animale. Infatti, mentre per preparare una cavia bastavano circa 60 cmc. di sangue defibrinato di coniglio, per preparare (e nemmeno sufficientemente) l'agnello, non sono bastati circa 170 cmc. di sangue A questo punto fu dovuto interrompere l'esperienza e si dovè uccidere l'animale sebbene non completamente preparato. In ogni modo, esperimentato in vitro il siero di tale agnello, fu constatato che aveva sul sangue di coniglio, proprietà agglutinanti e emolitiche in discreto grado, e che portava sulle emazie le stesse alterazioni che il siero di cavia preparato, sebbene meno completamente.

Si vide anche che l'agnello era, durante il periodo dell'esperimento, diminuito di circa due kg. e mezzo di peso, e che il tasso emoglobinico era scemato di circa il 15 %.

Fin qui, come si vede, le mie esperienze non son servite ad altro che ad accertarmi dei fatti come erano stati descritti da Bordet, Ehrlieh, Morgenroth, ecc., e ad aggiungere alcune nuove ricerche sui fatti stessi, inoltre a preparare un dato numero di animali i quali potessero fornirmi quel siero di cui abbisognavo per ulteriori mie esperienze.

*
* *

Vediamo ora se le iniezioni di sangue di coniglio nella cavia sono state sopportate indifferentemente dagli animali o hanno prodotto in questi lesioni anatomo-patologiche.

Vediamo anche se il siero ricavato dalla cavia produce lesioni iniettato nel coniglio.

Per risolvere tali problemi ho, dapprima, raccolto con diligenza il sangue dalle cavie preparate, e ne ho fatto un'accurata sezione. Infine ho iniettato nel coniglio il siero ricavato.

La tecnica seguìta per raccogliere il sangue dalla cavia è stata la seguente:

Per riuscire a prendere la maggiore quantità di siero possibile, dopo vari esperimenti in proposito mi sono accertato che il miglior mezzo è il seguente: Sulla linea mammillare sinistra della cavia (accuratamente pulita e disinfettata) si pratica una larga incisione profonda fino alle costole, l'emostasi si fa con battuffoli di ovatta bagnata e ben spremuta. Quindi tagliando due costole si apre il torace, e con operazione rapidissima, passato un ago da sutura con un filo, attraverso il cuore, si porta questo fuori della cassa toracica, se ne tagliano i ventricoli raccogliendo il sangue in un tubo da saggio ben sterilizzato. Il sangue lo si lascia coagulare nello stesso recipiente in cui è stato raccolto e dopo 24 ore, con una pipetta, si aspira il siero separato e lo si mette in altro recipiente sterile.

Come ho detto, questo è risultato il miglior mezzo per ricavare dalla cavia la maggior quantità di siero. Ho provato a mettere nella carotide della cavia una cannula esilissima di vetro, precedentemente spalmata all'interno

di glicerina; ma la difficoltà dell'operazione e la esiguità della cannula che bisognava usare, e nella quale, benchè la si fosse spalmata di glicerina, spesso il sangue si coagulava, sono tali difficoltà di tecnica che mi hanno fatto desistere da questa maniera.

Ho provato anche ad immettere un fine tre quarti nel cuore e a raccogliere così il sangue. Ma anche questo mezzo non è risultato pratico, come inservibile è riuscito l'altro di togliere il sangue dalle arterie femorali, poichè per la esiguità di queste, tosto che sono recise, avviene rapidamente l'emostasi spontanea.

In tre cavie uccise nel modo suddescritto, si trova, secondo il maggiore o minor numero di iniezioni di sangue di coniglio che esse avevano ricevuto, più o meno evidente il seguente reperto.

Macroscopicamente. — Peritoneo lucido e liscio, cavità peritoneale vuota. Milza con molto evidenti i follicoli di MALPIGHI. Fegato, cuore, polmoni di aspetto normali. Midollo delle ossa non alterato.

Reni pallidi con evidente degenerazione grassa, specie nella sostanza corticale.

Microscopicamente. — Presi dei pezzettini di reni, milza e fegato si includono in celloidina, e fattine dei preparati si riscontra:

Fegato normale.

Milza con notevole quantità di pigmento ematico e ricca di emosiderina (il che evidentemente dimostra un'avvenuta emolisi).

Reni. Sostanza corticale: rigonfiamento torbido dell'epitelio dei tuboli contorti. Glomeruli normali. Nei tuboli retti, specie nel limite tra sostanza corticale e midollare si nota una *necrosi estesa dell'epitelio con calcificazioni.*

Dietro questo reperto dei reni si fanno preparati trattando il materiale con alcool cloridrico; e si nota che la deposizione di sali calcari scompare non restandone qua e là che piccole zolle amorfe.

***

L'agnello viene ucciso per dissanguamento con la stessa tecnica con la quale venivano uccisi i conigli. Da esso si ricavano circa 700 grammi di sangue, che viene posto in recipienti cilindrici sterilizzati, e dopo 24 ore se ne raccoglie il siero.

Alla sezione dell'agnello si riscontra: cavità peritoneale con scarsa quantità di liquido. Milza con evidenti follicoli. Fegato, cuore, polmone, midollo osseo normali. Reni con accenno alla degenerazione grassa.

Non si fanno sezioni microscopiche.

Iniezione del siero attivo di agnello nel coniglio.

Un coniglio di gm. 2.480 di tasso emoglobinico del 65 per cento, viene iniettato nella vena auricolare, col siero di agnello preparato, nella seguente maniera:

21 marzo . . . . cmc. 2
22 marzo . . . . » 10
24 marzo . . . . » 10
26 marzo . . . . » 10

Il coniglio scema di peso e di tasso emoglobinico nel modo seguente:

Peso gm. 2.480 — tasso Hb. 65 %
» » 2.400 — » » » »
» » 2.370 — » » 60 %
» » 1.900 — » » 50 %

La sera del 26 marzo il coniglio muore. Pesa solamente 1880 gm. dopo aver ricevuto in sei giorni 32 cmc. di siero.

Le iniezioni hanno prodotto una diminuzione di peso di 600 gm. e una diminuzione del 15 per cento del tasso emoglobinico. Nelle urine non si riscontra mai nè albumina nè emoglobina.

Come si vede, il siero ha corrisposto nell'animale vivo alle previsioni che si erano fatte studiandone in vitro le proprietà. Infatti con tutto che l'agnello avesse molto resistito alla preparazione, e con tutto che questa essendosi dovuta interrompere non fosse riuscita completa, l'esperienza fatta dimostra come una certa azione il dato siero l'abbia dovuta esercitare sul coniglio. E a ragione di ciò si fa l'esperimento di controllo, iniettando nello stesso modo ad uguale intervallo di tempo, in un altro coniglio del siero normale di agnello. L'animale sopporta l'iniezione della stessa quantità di siero (cmc. 32) senza mostrare il più lieve disturbo, nè diminuendo di peso, nè diminuendo il tasso emoglobinico. Solo seguitando ancora le iniezioni, dopo aver ricevuto altri 20 cmc. il coniglio dimostra un dimagramento di circa 100 gm.

In ogni modo fu praticata l'autopsia del coniglio morto in seguito alle iniezioni e fu riscontrato:

Macroscopicamente. — Uno stato cachettico pronunciato, scarsa quantità di liquido sieroso, e limpido nel peritoneo, cuore destro con grumi sanguigni, sinistro vuoto. Infarti polmonari emorragici, fegato congesto, lievissimo tumore splenico. Midollo delle ossa lunghe rosso.

Microscopicamente. — In un preparato a fresco di midollo di costola si notano scarse emazie nucleate, in preparati colorati con ematossillina ed eosina anche emazie nucleate, e figure cariocinetiche dei globuli rossi nucleati. Il midollo delle ossa lunghe presenta i caratteri del midollo linfoide. Nel polmone congestione delle pareti alveolari ed infarti emorragici. Nella milza iperemia della polpa e molte cellule globulifere e cellule cariche di pigmento bruno e ocraceo. Nei reni rigonfiamento torbido dell'epitelio di alcuni tuboli contorti, in alcuni dei quali si trovano epiteli desquamati e detriti amorfi. Normali i tuboli retti delle piramidi.

La milza mostra, quindi, un'avvenuta notevole emolisi e il midollo l'inizio di una neoattività emopoietica.

Iniezione del siero attivo di cavia nel coniglio.

In vitro si è pienamente dimostrato la potenza dissolvitrice di questo siero per il sangue di coniglio, quindi è da prevedersi come debba bastare una piccola quantità per produrre importanti fenomeni.

Iniettai nella vena marginale dell'orecchio di un grosso e ben nutrito coniglio (peso gm. 1570, tasso Hb. 80 %) un cmc. del detto siero. Dopo nemmeno un minuto dall'avvenuta iniezione si nota che il coniglio comincia ad agitarsi convulsivamente, è preso da ansia respiratoria violenta e tutti i muscoli energicamente partecipano alla dispnoica respirazione. Poi mentre le convulsioni si fanno meno violenti, si osserva una depressione generale, perdita di feci, quindi nistagmo e intensissima midriasi. L'animale cade in uno stato comatoso, dà qualche lieve scossa e muore.

Tutto il quadro morboso non dura più di 5 minuti. L'autopsia praticata dopo circa due ore fa riscontrare: cuore sinistro vuoto, cuore destro, orecchietta destra, vene cave piene di grumi sanguigni, fegato congesto, polmoni anemici.

II^a^ Esperienza. — Essendosi osservato come un cmc. abbia così rapidamente ucciso l'animale, ad un secondo coniglio di gm. 1250 con tasso emoglobinico del 75 %, viene iniettato nella vena auricolare $^1/_2$ cmc. di siero. Però, dopo circa 5 minuti, con lo stesso quadro fenomenico del primo coniglio, cominciato ugualmente dopo pochi istanti dall'avvenuta iniezione; però con scosse meno violenti, e meno manifesti segni pupillari, l'animale muore, emettendo un po' di schiuma sanguigna dalla bocca e dal naso. Subito si pratica la necroscopia.

Macroscopicamente. — Cuore destro disteso da sangue disciolto, sinistro accasciato e vuoto. Al taglio dell'aorta e delle polmonari fuoriesce una discreta quantità di sangue liquido e nerastro. Il coniglio sembra morto per paralisi cardiaca.

Microscopicamente. — Non si nota che una congestione in alcuni tratti del polmone.

III^a^ Esperienza. — Dato che anche mezzo cmc. è riuscito letale, s'inietta, sempre nella vena marginale dell'orecchio, $^1/_4$ di siringa di Pravaz di siero, in un coniglio di gm. 1310 e tasso emoglobinico 65 %. Si osservano delle leggiere scosse convulsive, il coniglio si mostra irrequieto, ha tremori, fa ampie e profonde inspirazioni seguite da brevi espirazioni. Questo stato si mantiene per circa $^1/_4$ d'ora, dopo, appena si scorge un accenno al miglioramento, s'inietta un altro $^1/_4$ di siringa. Seguono altre scosse convulsive, l'irrequietudine dell'animale si accresce, gli atti respiratorî divengono più affrettati, ed entrano in giuoco anche i muscoli ausiliari. Ogni tanto l'animale fa un'inspirazione profonda alzando la testa e fiutando l'aria con gli occhi spalancati. Emette feci solide ed urina. Poi l'animale si rannicchia, stimolato, non si muove, messo in piedi, quasi cade, e non cammina affatto, i battiti del cuore sono affrettati: di tanto in tanto ha però delle scosse convulsive. Questo stato leggermente decrescendo in intensità dura per circa due ore. Poi, sempre lentamente, l'animale riprende, non però comple-

tamente. Posto l'animale in una gabbia e raccolte diligentemente le urine, queste si mostrano: di un colorito rosso scuro, però non presentano mai nè albumina, nè emoglobina. Le urine si seguitano ad esaminare per parecchi giorni di seguito, sempre con risultato negativo.

IV^a^ Esperienza. — Ad un quarto coniglio di gm. 1290. tasso emoglobinico 65 %₀ s'inietta, per parecchi giorni di seguito, una goccia di siero nella vena marginale dell'orecchio. Ogni iniezione è seguìta da leggiere scosse convulsive e da un periodo più o meno lungo di affanno e di prostrazione, quasi da torpore dell'animale. Le urine non presentano però mai alterazioni degne di nota. Col progredire dell'esperienza si nota un lento ma continuo dimagramento del coniglio e un lento diminuire del tasso emoglobinico, con notevole perdita di forze ed evidente cachessia, finchè un mattino il coniglio viene trovato morto. Pesa solo gm. 930 e il tasso emoglobinico il giorno prima della morte era del 45 %.
Praticata la necroscopia si riscontra:

Macroscopicamente. — Scarso liquido nella cavità peritoneale. Peritoneo lucido. Cuore destro con coaguli. Tutti gli organi si trovano in evidente stato marantico. Lievissimo tumore splenico. Non v'è degenerazione grassa negli organi.

Microscopicamente. — Nel fegato si notano i caratteri del fegato da stasi leggermente atrofico. Reni: Glomeruli normali, un rigonfiamento torbido si vede negli epiteli dei tuboli contorti.

V^a^ Esperienza. — Nel peritoneo di un coniglio di gm. 1200, tasso emoglobinico 70 %, s'inietta un cmc. di siero. Nessuna reazione si osserva da parte dell'animale. Il giorno di poi si replicò l'esperienza e così il terzo giorno. Peso e tasso emoglobinico diminuiscono progressivamente e seguitano a diminuire anche dopo tralasciate le iniezioni. Infatti, dopo 15 giorni l'animale pesa gm. 980, il sangue ha un rapporto emoglobinico del 60 %. A questo punto si tralasciano le iniezioni e dopo un certo tempo si nota che l'animale comincia a ringrassare.

VI^a^ Esperienza. — Iniettando nel coniglio del siero normale di cavia, l'iniezione non è seguìta da alcuna reazione da parte dell'animale. L'animale fu tenuto in osservazione per 15 giorni.

Dalle esperienze fatte possiamo concludere:

1° La preparazione di un animale *A* con iniezione di sangue defibrinato di un altro animale *B* non è innocua al primo. Infatti nel reperto anatomopatologico dell'animale iniettato si trovano alterazioni che chiaramente dimostrano, come tali iniezioni producono un lento e debole avvelenamento, che si rivela specialmente, con alterazioni a carico dei reni. In questi si nota una necrosi ed una calcificazione degli epiteli dei tuboli contorti ed in genere alterazioni che si ritrovano in altre intossicazioni, ad esempio, in quella da sublimato corrosivo.

Inoltre il non ritrovarsi nel peritoneo nè pigmentazioni in sito, nè cellule

globulifere, nè alcuna delle alterazioni che avvengono nelle emorragie, chiaramente dimostra come le emazie iniettate vengono completamente assorbite; e il reperto di abbondante pigmento ematico nella milza dimostra che all'assorbimento ha seguìto un emolisi.

Concludendo poi sull'azione del siero attivo in « animale vivo » possiamo dire:

1° Il siero usato ad alte dosi ($^1/_2$-1 cmc.) uccide rapidamente un animale di circa 1500 gm. La dose letale minima può quindi venir stabilita in $^1/_2$ cmc. per kg.

2° La morte avviene per discrasia acuta del sangue, che si rivela per un'agglutinazione in massa delle emazie. Si riscontra infatti un'anemia arteriosa (cuore sinistro floscio e vuoto), mentre le sezioni destre del cuore sono distese, con grumi sanguigni.

3° Il siero usato a piccole dosi, ma per un certo tempo, manifesta azione cachetizzante, per la quale l'animale, dopo un certo numero di iniezioni muore.

4° Anche iniettato nel peritoneo il siero mostra un'azione cachettizzante.

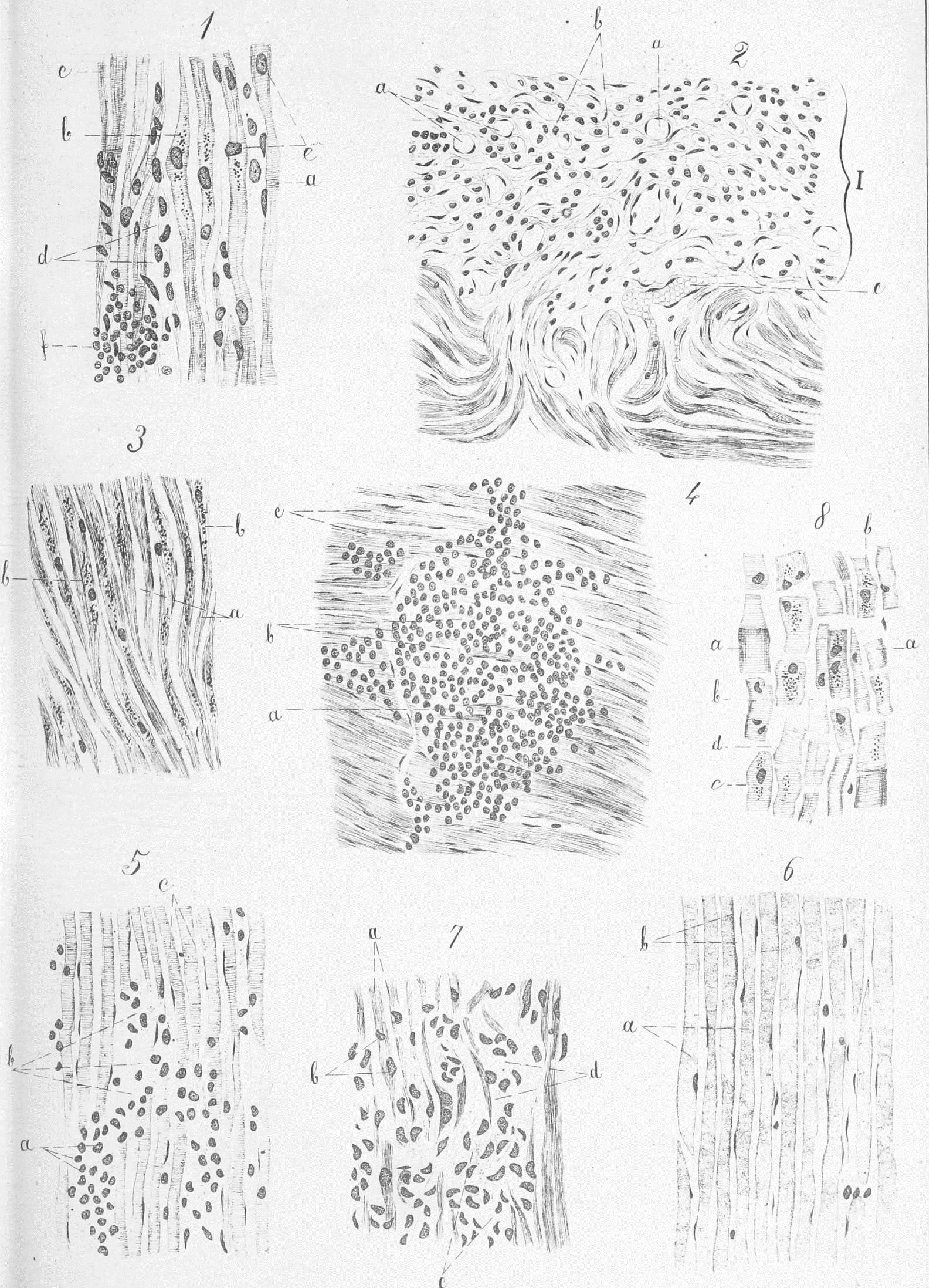
BIBLIOGRAFIA.

1. Bordet. Annales de l'Institut Pasteur, 1899, N. 3, I, supp.
2. Belfante e Carbone. *Produzione di sostanze tossiche nel siero di animali inocul ati con sangue eterogeneo.* Giornale dell'Accademia di Torino.
3. Behring-Kitasato. Deutsche medizinische Wochenschrift, 1890.
4. Ehrlich. Klinisches Jahrbuch, II, 1897.
5. Id. Berliner klin. Wochenschrift, 1898, N. 12.
6. Id. Fortschritte der Medizin, 1897, N. 2.
7. *Toxine und Toxoide.* Real. Encyclopädie der gesammten Heilkunde, vol. VIII.
8. Galeotti. *I sieri specifici e le ipotesi che ad essi si riferiscono.*
9. Centanno. Riforma medica, 1896.
10. Ehrlich e Morgenroth. Berliner klin. Wochenschrift, 1899, N. 22.
11. Id. *Die Haemolisine.* Berliner klin. Wochenschrift, 1900, N. 21.
12. Nicolle. C. R. de la Société de biologie, S. 10, T. 5.
13. Metschnikoff. Annales de l'Institut Pasteur, 1899, T. 13, N. 10.
14. Dungern. Münchener medizinische Wochenschrift, 1899.

L. Trimani, *segr. resp.*

Tip. Nazionale di G. Bertero e C.

(48)



Lito P. Casetti e C.o via Lata, Roma.

Anno VIII. Roma, aprile 1901 Vol. VIII-M. (fasc. 5).

IL POLICLINICO

SEZIONE MEDICA

DIRETTA DAL

Prof. GUIDO BACCELLI

Direttore della Regia Clinica medica di Roma

SOMMARIO.

I.

ISTITUTO DI CLINICA MEDICA DELLA R. UNIVERSITÀ DI ROMA

SCUOLA DI NEUROPATOLOGIA, diretta dal prof. G. MINGAZZINI

Sulle mioclonie

Studio clinico del Prof. Dott. FERRUCCIO SCHUPFER

Docente di patologia medica, Aiuto di Clinica.

(*Continuazione e fine; vedi fasc.* 3).

VIII. *Miochimia.*

Una forma morbosa molto analoga alla mioclonia, ma che molti autori vogliono da questa distinta, è la miochimia. Il Biancone (97), il quale scrisse la memoria più completa sull'argomento, ne raccolse in tutto cinque casi; ma secondo noi ad essi si deve aggiungere anche quello pubblicato nel 1887 dal nostro Feletti (51), il quale per primo denominò tale malattia: *paramioclono fibrillare multiplo*, nome che un anno più tardi fu adottato nel 1888 dal Kny (53), e nel 1894 fu dallo Schultze (98) mutato in quello di miochimia. Siccome dal nome di questi ultimi autori ora si vorrebbe denominare questa forma morbosa, così ritengo utile riferire in breve il caso del Feletti.

Uomo di 51 anni, con dubbia eredità nervosa, forte lavoratore, non alcoolista, nè sifilitico. Da tempo va soggetto a rari capogiri. S'ammalò a 47 anni con senso di stanchezza ai ginocchi ed ai polpacci, cui seguirono granchi alla regione anteriore delle gambe, ai polpacci ed alla regione posteriore delle coscie, che lo molestavano quasi esclusivamente di notte. In quel tempo, essendosi esposto a cause reumatizzanti, diminuirono i crampi; ma invece comparvero delle contrazioni cloniche fibrillari dapprima limitate ai polpacci, poi diffuse a tutti 4 gli arti; ma più forti a destra. Esse a mano a mano aumentarono d'in-

tensità, e, siccome non cessavano neanche durante il sonno, gli erano molto moleste. Dopo circa un anno e mezzo si vedevano delle contrazioni cloniche fibrillari, le quali avevano un andamento vermicolare, ora dal basso verso l'alto, ora viceversa, che occupavano i gastrocnemii, i quadricipiti crurali, il sartorio ed il bicipite brachiale. Non erano isocrone su punti omologhi di muscoli simmetrici; erano aritmiche e varie d'intensità e di frequenza a seconda delle regioni. Erano più forti ai polpacci, specie a destra. Agitavano i muscoli tanto nel riposo, quanto nei movimenti volontari, che però non ne erano impediti, non avevano effetto locomotore. Nell'andatura si aveva solo un leggero impaccio. Le scosse fibrillari diminuivano durante la contrazione forzata dei muscoli affetti, o durante la loro contrazione elettrica, o stirandoli passivamente. Queste prove però in generale suscitavano *forti crampi* nei muscoli in esame o negli antagonisti. Le contrazioni aumentavano con deboli correnti elettriche, colla percussione diretta sui muscoli, col solletico della pianta dei piedi, o con leggere, ma ripetute, punture della cute.

Esisteva esagerata sensibilità per il freddo, esagerazione dei riflessi cutanei e patellari.

Migliorò colla cura elettrica, e dopo due anni guarì quasi completamente, e solo gli rimasero rarissime e deboli contrazioni fibrillari, prevalenti, questa volta, a sinistra, e qualche rarissimo crampo.

Durante la cura si notarono delle recrudescenze, dovute per lo più a fatiche soverchie, od a freddo sofferto. L'esame elettrico non fu fatto.

Il Biancone dice che la miochimia non si può confondere colla mioclonia per i seguenti caratteri:

1° Per il terreno su cui si svolge la forma morbosa, essendochè le mioclonie in genere si sviluppano tutte su fondo di degenerazione ereditaria od acquisita, tanto che spesso rivestono il carattere famigliare, mentre nella miochimia non si riscontrano stimmate degenerative, nè somatiche, nè psichiche, nè eredità neuropatica;

2° Per la presenza nelle miochimie di parestesie e di paralgie, le quali costituiscono il sintomo culminante, mentre nelle mioclonie in generale non si notano disturbi della sensibilità, o solo leggeri;

3° Per l'esame elettrico, chè nelle mioclonie la reazione elettrica è normale, mentre nelle miochimie si ha non solo aumento quantitativo di essa, ma anche, nei muscoli dei polpacci, persistenza della contrazione dopo l'apertura del circolo faradico;

4° Per il decorso, che nelle mioclonie è in generale molto lungo, mentre nelle miochimie la guarigione avviene dopo pochi mesi.

Ora noi, nel mentre diamo lode al Biancone per la sua prudente riserva nel non voler ammettere fra i casi di miochimia quelli in cui le contrazioni fibrillari potevano essere l'espressione di una malattia organica dei nervi periferici o del midollo spinale, facciamo però notare come i criteri differenziali suddetti non sempre abbiano intero quel valore, che ad essi attribuisce il Biancone stesso. E per prima cosa diciamo che, nel parlare di stimmate degenerative e di eredità neuropatica, non ci pare opportuno di citare i casi del D'Allocco e di altri, in cui la mioclonia, come già si disse, non è che un sintomo concomitante di altre affezioni, quali la nevrastenia, la isteria, la malattia dei tics, ecc.; ma si devono ricordare i casi di mioclonia pura. Ora, passando in rassegna

questi, si vede facilmente come la eredità nervosa manchi quasi sempre, e come le stimmate degenerative siano tutt'altro che frequenti, od almeno non siano più accentuate di quello che non fossero nei casi di miochimia del Kny (53), dello Schultze (98), del Bastianelli (99) e del Biancone (97).

Quanto al criterio delle paralgie e delle parestesie, faremo osservare che esse nei casi del Kny non pare dominassero il quadro morboso, e che nel primo caso di questo autore, la sensazione di calore doloroso era localizzata al sacro ed alle coscie, ed era di intensità variabile, mentre le contrazioni fibrillari avvenivano anche nel deltoide, nel bicipite brachiale, ecc. Anche nel secondo caso del Kny il dolore era limitato all'arto inferiore sinistro, e le contrazioni fibrillari erano diffuse al dorso, al petto, agli arti superiori; solo nel riposo, che seguiva ad energici movimenti attivi e prolungati, le contrazioni aumentavano, ed allora a volte si associavano a parestesie. Nel malato dello Schultze i dolori si iniziarono alla spalla destra, e solo le contrazioni dei polpacci erano dolorose. Dopo un bagno caldo si lamentava sempre di forte senso di calore alle gambe. Solamente nel caso del Bastianelli ed in quello del Biancone si ha veramente l'impressione che le parestesie dominassero il quadro morboso.

Il Biancone ricorda, è vero, che anche nei casi di mioclonia del Seeligmüller, del Marie, del Löwenfeld, dello Ziehen, del Moretti e del Massalongo furono descritte paralgie rispettivamente parestesie; ma noi vogliamo ricordare come anche nel caso del Friedreich fu notato senso di dolenzia e di stiramento alle braccia e alle gambe durante il riposo, mai durante il lavoro; nel primo caso del Silvestrini si parla di dolori alla spalla ed all'arto superiore destro; nel caso del Testi si aveva formicolio in tutta la persona, ma più forte alle piante dei piedi. Nel secondo caso del Silvestrini esisteva formicolio alla mano ed al braccio; nel caso del Marie crampi dolorosi alle gambe e dolori sordi alle braccia, senso al mattino di avere le membra ghiacciate e dolori lancinanti al pene. Nel secondo caso del Popow si aveva iperidrosi anche quando era freddo; ed i fenomeni vasomotori erano molto spiccati anche nel caso del Venturi. Nel malato del Faldella si avevano formicolii alle mani; in quello dell'Hoch iperestesia generale; in quelli del Feinberg iperestesia alla pressione del rachide. Nel caso del Bregman i dolori al petto ed il senso di freddo alle gambe iniziarono e dominarono il quadro morboso; nel primo caso del Brush si avevano spasmi tonici o clonici dolorosi in vari muscoli degli arti e del tronco. Infine la nostra inferma X. in certe giornate si lagnava di fortissimi dolori agli arti inferiori. Come si vede adunque, le parestesie e le algie non sono rare nel mioclono molteplice, e per quel che riguarda il così detto paramioclono essenziale esse furono riscontrate nei casi del Friedreich, del Lembo e nel nostro.

Quanto al criterio del decorso, il quale nelle mioclonie dovrebbe essere molto più lungo che non nelle miochimie, noi ricordiamo come il terzo caso del Silvestrini, ed il secondo del Feinberg guarirono circa in un mese; i due casi del Seeligmüller guarirono in pochi mesi; il primo dello Ziehen in tre giorni; il primo del Marina e quello del Kowalewski in poco più di un anno. D'altra parte per quel che riguarda la miochimia, se è vero che in uno dei casi del

Kny ed in quello del Biancone si ebbe la guarigione completa dopo 5 mesi, rispettivamente dopo 4 mesi, invece il primo malato del Kny fu licenziato dopo circa 3 mesi, ma rimanevano ancora scarsissime contrazioni fibrillari e un po' di dolore alle gambe; il malato dello Schultze uscì dall'ospedale dopo 6 mesi e mezzo con tremori fibrillari, che però non lo infastidivano punto; ed in quello del Bastianelli dopo 4 mesi e mezzo le parestesie cessarono quasi del tutto, ma le scosse muscolari perduravano, sebbene di molto diminuite.

Nulla adunque ci autorizza ad ammettere che il decorso della miochimia sia breve, come non si può dire se in essa, analogamente a quanto accade nella mioclonia, le recidive siano frequenti.

Si potrebbe dire che la miochimia si presenta solo in seguito a cause reumatizzanti o ad eccesso di lavoro, mentre nelle mioclonie la causa occasionale è per lo più il trauma fisico o psichico; ma noi osserveremo come il reumatismo, il quale mancò in due sopra sei casi di miochimia, si ebbe invece in alcuni malati di mioclonia, come nel secondo del Silvestrini, in quello del Lemoine e Lemaire, nel secondo del Moretti, ecc., e d'altra parte l'eccesso di lavoro non sempre è molto chiaramente dimostrato in tutti i casi di miochimia, e si può avere anche nei malati affetti da mioclonie.

Resta adunque l'esame elettrico. Quanto all'aumento della eccitabilità faradica e galvanica dei muscoli e dei nervi, esso si può avere anche nelle mioclonie, e può mancare nelle miochimie. Il fatto caratteristico sarebbe invece la persistenza della contrazione nei muscoli dei polpacci, anche dopo l'apertura del circuito elettrico. Però nel caso del Biancone ed in quello dello Schultze ciò avveniva solo dopo aperto il circuito faradico, e non dopo l'apertura di quello galvanico; mentre nei casi del Kny, dopo una breve chiusura catodica, si aveva un tetano che perdurava dopo l'apertura del circuito, e in quello del Bastianelli i muscoli, cessato lo stimolo elettrico faradico, rimanevano in uno stato di lieve contrazione, mentre non vi era tetano persistente dopo le forti eccitazioni galvaniche.

Nei casi di mioclonie la esplorazione elettrica fu per lo più alquanto trascurata; in molti essa fu normale, in altri si ebbe aumento dell'eccitabilità elettrica; ma mai si ebbe comportamento analogo a quello delle miochimie. Il fondare però la distinzione di una malattia solamente sopra una reazione elettrica, la quale ad un esame superficiale può facilmente sfuggire, che si ha solo nei muscoli del polpaccio, mentre manca in altri che pur sono sede di contrazioni analoghe, che non fu sempre identica a se stessa, è un voler spingere le cose un po' troppo oltre, tanto più che ancora non si sa quale sia veramente il significato di questa reazione miotonica parziale.

In molti casi di mioclonie noi troviamo rammentato che, oltre a contrazioni cloniche, si avevano ogni tanto contrazioni toniche di durata anche piuttosto lunga, come anche in molti casi sono menzionate contrazioni fibrillari analoghe a quelle della miochimia. Forse se in questi casi si fosse esplorata la reazione elettrica dei gastrocnemi, in qualcuno si sarebbe trovata la reazione miotonica parziale.

D'altra parte la miochimia ha comune colla mioclonia il fatto, che per lo

più la malattia si presenta d'improvviso, che la compressione delle masse muscolari e dei tronchi nervosi di regola non è dolente, che le contrazioni raramente colpiscono i muscoli della faccia, e non producono in generale effetto locomotorio, che le scosse sono simmetriche, involontarie, indolenti, che si esagerano coll'eccitazione meccanica o faradica della pelle e coll'impressione del freddo, e che si moderano colla volontà.

In ambedue la motilità attiva e passiva e la sensibilità è normale, ed i riflessi patellari in generale sono esagerati. Manca ogni segno di atrofia e degenerazione dei muscoli; gli sfinteri del retto e della vescica si mantengono normali.

Come si vede, le analogie sono moltissime; e noi da quanto si è detto non esitiamo ad applicare alla mioclonia, quanto abbiamo affermato, della forma così detta essenziale della mioclonia, pur ammettendo che essa rappresenti una varietà molto caratteristica di quest'ultima.

IX. — *Mioclonia e convulsioni epilettiformi.*

Veniamo ora a discutere i casi in cui la mioclonia si trovò associata a convulsioni epilettiche. Ma prima di procedere a questo esame riferiremo due casi che furono oggetto di studio da parte nostra.

Osservazione IX. — T. N., d'anni 12, nato a S. Benedetto dei Marsi in provincia d'Aquila, viene sotto la nostra osservazione il 10 maggio 1894.

Il padre è alcoolista, la madre ha goduto e gode ottima salute. Ebbe otto fratelli, dei quali tre morirono, il primo a due mesi per un'eruzione febbrile, un secondo nei primi giorni di vita, in seguito ad un'attacco convulsivo, il terzo per un tumore all'ascella sinistra. Gli altri fratelli sono sani.

L'infermo non ebbe gli esantemi dell'infanzia, e godette ottima salute fino all'età di dieci anni. Nel marzo 1892, in una giornata piovosa ed umida, andò in campagna col padre: il cavallo, su cui ambedue si trovavano, li gettò a terra, ed il nostro infermo riportò una lussazione al gomito sinistro, e provò un forte spavento. Dopo tale incidente stette bene per una settimana; poi, una notte, la madre fu improvvisamente risvegliata dalle grida del bambino, che chiamava spaventato: mamma, mamma. Questa si levò di letto, e vide il suo bambino scosso da movimenti convulsivi dall'avanti all'indietro.

Tali attacchi si ripeterono nelle notti seguenti, sempre verso l'alba, e sempre con breve durata. Nelle prime ore della notte il bambino dormiva placidamente. Così proseguì per circa un mese, dopo di che si notò che il bambino di giorno, mentre correva o camminava per istrada, o per casa, cadeva in terra; ma subito si rialzava come nulla fosse stato. Un medico consultato allora non diede peso a questi fenomeni, e così passarono undici mesi, dopo i quali nel febbraio 1893 il T. cominciò a mostrare anche di giorno delle scosse convulsive simili a quelle che prima aveva di notte; ma molto più modiche. Fu curato con spugna fredda sul rachide, ma senza alcun giovamento. Furono poi tentati i bagni tiepidi prolungati dai quali, a quanto assicura la madre, si ebbe qualche vantaggio. Poi fu curato con applicazioni elettriche; ma l'infermità negli ultimi tempi si andò progressivamente aggravando: le scosse aumentarono di intensità e di frequenza, e per questa ragione fu deciso il suo invio all'ospedale di S. Spirito.

Esame obbiettivo. — L'infermo, per rispetto alla sua età, si mostra mediocremente sviluppato, le masse muscolari sono discrete, il pannicolo adiposo piuttosto scarso. Nella faccia notasi lieve grado di prognatismo. Mentre il paziente è seduto sul letto colle gambe penzoloni, ciò che colpisce sono le continue scosse generalizzate, che a guisa di scosse elettriche investono il tronco e gli arti. In ogni scossa si ha un sollevamento dell'epigastrio, accompagnato da restringimento degli ipocondri, ed innalzamento del torace stesso. La scossa, che talvolta si accompagna a singhiozzo, pare partire dal tronco e diffondersi poi alla periferia, cosicchè ad un esame superficiale parrebbe quasi che gli arti ed il capo vi prendessero parte solo passivamente; però, ben osservando il fenomeno, si vede che anche i muscoli della radice degli arti vi prendono parte, e che di qui la scarica si propaga alla periferia di essi. Anche la faccia presenta talora delle contrazioni cloniche fulminee del facciale inferiore, e più raramente di quello superiore. Nelle coscie si contraggono a preferenza i muscoli della parte anteriore, e specialmente gli adduttori ed il quadricipite estensore; nella gamba sono presi con prevalenza gli estensori, e specialmente il libiale anteriore; mentre solo raramente si ha un accenno di flessione plantare. In alcuni momenti le scosse non sono generalizzate; ma colpiscono il tibiale anteriore o producono lievi movimenti di adduzione del piede. Durante le scosse forti gli arti inferiori vengono leggermente sollevati, ossia si ha un lieve effetto locomotore, mentre durante le scosse leggere, o si ha un lievissimo movimento di flessione, o più spesso i muscoli si contraggono senza effetto locomotore, e si verifica una specie di sussulto tendineo. Questi fatti prevalgono nell'arto inferiore destro.

Le scosse poi presentano una specie di disposizione in serie: a 4-5 scosse deboli succede ogni 5-6 secondi una scossa più energica, e ciò si ripete con una certa regolarità. Le scosse del resto non hanno un vero ritmo: generalmente sono sincrone dai due lati; ma, come si disse, per lo più di maggiore intensità a destra e non sempre muscoli omologhi si contraggono contemporaneamente.

Gli arti superiori prendono parte a queste scosse solo quando esse sono forti. Il loro carattere è parimenti fulmineo e sono colpiti a preferenza i muscoli *deltoideus*, *biceps*, *triceps* e *supinator longus*.

Facendo scendere dal letto l'infermo, si nota che la stazione eretta è male mantenuta, che, appena i piedi poggiano in terra, si verificano scosse molto violente nei muscoli delle gambe, e specie nell'estensore comune delle dita, e scosse violente del tronco che tendono a far cadere indietro ed a destra l'infermo. Qualche volta egli tende a cadere in avanti, ma sempre verso il lato destre. Sforzandolo a camminare, il bambino, dopo un po' di esitazione, si pone in movimento, portando il tronco inclinato in avanti a destra, muovendo bene l'arto inferiore sinistro, ma trascinando il destro. Se mentre cammina gli si ingiungo di voltarsi, egli viene preso da scosse generalizzate che tendono a farlo cadere; ma poi con molta lentezza esegue anche questo movimento. Invitandolo a reggersi sopra un solo piede, riesce per qualche istante a sostenersi sulla gamba sinistra, mentre gli è assolutamente impossibile di far ciò coll'arto destro.

Durante l'esame obbiettivo si riceve l'impressione come se ogni eccitazione psichica aumentasse le scosse. L'afferrare gli oggetti riesce in generale bene e senza esitazione; il movimento però talora è reso difficile dalle scosse del tronco.

I muscoli oculari non prendono mai parte alle scosse: le palpebre sono un po' abbassate, ed esiste lieve grado di strabismo convergente.

La lingua viene normalmente protesa, e non presenta tremore nè contrazioni cloniche.

I movimenti attivi dei muscoli della faccia, del collo, del tronco e degli arti sono tutti possibili; quelli passivi incontrano negli arti inferiori un lieve grado di resistenza. La forza muscolare, misurata col dinamometro, dà per la mano destra 14 kg., per quella sinistra 12. Nelle estremità inferiori si nota una certa diminuzione della forza da ambedue i lati. All'esame elettrico i muscoli presentano un comportamento perfettamente normale, tanto alla corrente galvanica quanto a quella faradica.

La sensibililà tattile sembra normale, e così pure quella termica ed elettrica; si nota invece un certo grado di iperestesia dolorifica. Il senso di localizzazione è normale. La pressione dei vari muscoli e nervi non provoca dolore, e così pure riesce indolente la pressione lungo le apofisi spinose, tranne a livello della 10-11 apofisi spinosa dorsale, dove l'infermo avverte dolore.

Riflessi. — Esistono i riflessi periostei degli arti superiori; però i riflessi del bicipite e tricipite brachiale si provocano solo in certi momenti. Il riflesso rotuleo è esagerato, specie a destra; non si riesce a provocare il clono del piede. Esiste il riflesso faringeo e quello della base della lingua, e così pure sono normali i riflessi toracici, addominali e cremasterici. Le pupille reagiscono bene alla luce ed all'accomodazione.

Sensi specifici. — Il senso dell'udito sembra migliore a destra: le onde sonore sono da ambo i lati ben trasmesse attraverso le ossa craniche. L'odorato è normale, e così pure la sensibilità per l'ammoniaca della mucosa nasale. Anche il senso del gusto è fisiologico.

Il visus sembra normale; però è impossibile praticare l'esame perimetrico e quello dei colori a causa della poca attenzione che presta l'infermo.

Zone isterogene od epilettogene. La pressione, praticata in qualunque punto del corpo, non pare riesca a calmare od a esagerare le clonie; invece la faradizzazione del frenico pare diminuisca l'intensità ed il numero delle contrazioni diaframmatiche.

Nessun disturbo a carico della minzione e della defecazione.

La favella non presenta notevoli disturbi; solo mentre parla il bambino, è costretto spesso a interrompere le parole ed anche le sillabe a causa delle scosse e del singhiozzo.

Esame psichico. — Il bambino non sembra molto intelligente. La memoria dei fatti remoti è molto diminuita, e ricorda male tutto ciò che gli è accaduto; per esempio, afferma di esser malato solo da due mesi. L'affettività è quasi nulla: non desidera i suoi parenti, e quando li vede non mostra alcuna gioia. L'umore è variabilissimo: nei primi giorni di sua dimora all'ospedale era taciturno, ora invece si è reso petulante; parla con tutti, tende alla cleptomania, e talora minaccia od abbraccia senza ragione.

L'esame degli organi interni nulla fece rilevare di notevole, solo si notò una certa tendenza a disturbi gastro-intestinali. L'esame dell'orina non fece rilevare nè albumina, nè zuccaro, ma solo una discreta quantità d'indacano.

Durante la degenza nell'ospedale l'infermo presentò diversi attacchi epilettiformi notturni con perdita di coscienza, convulsioni esclusivamente cloniche, talora perdita di orina e morso alla lingua. La durata di questi accessi, che non poterono essere mai presenziati dal medico, fu breve. In generale si notò alternativa di giorni in cui le scosse erano deboli, e disturbavano poco anche la deambulazione, e giorni in cui le scosse erano molto intense. Col progredire del male esse si diffusero anche agli arti superiori, impedendo all'infermo di nutrirsi da sè. Le scosse in generale erano minori quando l'infermo stava in perfetta tranquillità a letto, ed allora poteva anche giuocare e fare dei piccoli lavori manuali: cessavano completamente (almeno nei primi tempi) nel sonno; si

esageravano invece moltissimo appena il bambino era osservato, o se si adirava, o quando si praticava il massaggio dei muscoli, si facevano delle applicazioni fredde sugli arti, si applicava su essi la corrente elettrica ecc.

Varie cure intraprese dai sanitari dell'ospedale, e specialmente la cura elettrica, si mostrarono inefficaci. Lo stato generale dell'infermo si andò aggravando e con sintomi polmonari morì il 25 novembre 1895. All'autopsia si trovò congestione ed edema polmonare, cuore flaccido, con degenerazione grassa del miocardio. Dura madre normalmente tesa e liscia, non trombosi del seno longitudinale; aracnoide e pia madre di aspetto normale; liquido cerebro spinale limpido; la pia si stacca facilmente senza asportare brandelli di sostanza cerebrale. Questa si presenta alquanto iperemica; ma in tagli frontali molto ravvicinati non si scorge alcuna alterazione, nè in essa, nè nei gangli basali, nè nel bulbo. I ventricoli cerebrali non sono dilatati. Disgraziatamente il midollo non fu esaminato, ed i pezzi di cervello che erano stati posti nei liquidi fissatori per un ulteriore esame microscopico andarono smarriti.

Naturalmente era importante di sapere se qualcuno dei fratelli allora sani fosse stato poi colpito dalla stessa malattia; ed infatti, da informazioni assunte ci risulta che una sorella di 7 anni, tre anni fa, dopo essere stata gettata a terra e calpestata da un bue, fu presa istantaneamente da una paraplegia completa degli arti inferiori, la quale, dopo un periodo di miglioramento durato circa tre mesi, le lasciò una debolezza delle gambe, per cui, appena l'inferma tenta di correre o di volgersi sul suo asse, cade a terra senza però perdere la coscienza. Non si notano movimenti coreici. Una sorella maggiore di questa soffre di psoriasi.

Osservazione X. — N. N., d'anni 14, da Paganica (Aquila), entra nel manicomio il 3 giugno 1896. I genitori non sono alcoolisti, nè sifilitici, e godono buona salute, e così pure un fratello dell'inferma. Altri fratelli e sorelle morirono in tenera età di malattia che non si può precisare. Una sorella dell'inferma, che aveva goduto buona salute fino all'età di 10 anni, cominciò in seguito ad uno spavento a soffrire di attacchi convulsivi, che la sorprendevano in pieno benessere, facendola cadere in terra, priva di conoscenza, in preda a convulsioni tonico-cloniche di tutti gli arti, schiuma alla bocca, talora sanguinolenta, perdita non costante di orina. Gli accessi duravano da 1/4-1 ora e poi la coscienza gradatamente ritornava. Tra un accesso e l'altro decorrevano 8-10-15 giorni, ed in questo intervallo generalmente stava bene; ma talora presentava un'andatura un po' incerta e dei tremori simili a quelli della nostra inferma. Morì dopo vari anni per una malattia intercorrente.

L'inferma è stata sempre bene da bambina. A 12 anni di notte, mentre dormiva, fu colta da convulsioni di cui però essa non serba ricordo, in seguito alle quali cominciò ad avere tremori. Gli accessi epilettiformi si ripeterono tutte le notti. L'inferma non si accorgeva dell'inizio dell'accesso, faceva schiuma dalla bocca, perdeva l'orina. Dopo rimaneva come in coma. A questi disturbi si aggiunse disartria, e l'inferma a poco a poco s'indebolì per modo che non poteva più camminare. In tale stato l'inferma stette in casa per circa due anni senza fare nessuna cura; ma poi, siccome gli accessi epilettiformi continuavano a ripetersi con grande frequenza, nel 1896 entrò nel Manicomio di Roma dove fu curata con applicazioni elettriche, colle quali gli attacchi epilettiformi si diradarono; e scomparvero poi in seguito ad una cura bromica, colla quale anche i tremori migliorarono, tanto che nel 1897 l'inferma poteva mangiare da sè e camminare. In seguito però le convulsioni ricomparvero, ed anche i tremori si resero più evidenti, ed allora, il 7 novembre, ad un esame obbiettivo si constatò:

Ottimi i movimenti dei bulbi oculari. I movimenti dei facciali sono bene conservati, la lingua è animata da gravi contrazioni fibrillari, e, nei tentativi di protenderla, si presentano contrazioni fulminee diffuse a tutti i muscoli della faccia. I movimenti attivi e passivi degli arti superiori ed anche quelli fini delle dita, se non sono disturbati dalle clonie, sono normali, e non presentano resistenza di sorta; però, nei giorni in cui le scosse sono più forti, si nota che, nell'eseguire i movimenti, le braccia, all'inizio di essi, sono colpite da scosse cloniche diffuse, che aumentano a mano a mano che il movimento si compie. Ordinando all'inferma di prendere in mano un bicchiere, si vedono comparire grossolani e bruschi movimenti a scatto, che talora rendono impossibile l'atto stesso. Gli arti inferiori allo stato di riposo presentano i piedi alquanto cadenti e rivolti all'interno, e di quando in quando o l'uno, o l'altro, od ambedue contemporaneamente, si vedono animati da scosse cloniche che allontanano od avvicinano i piedi ed i ginocchi, ma che alle volte non producono alcun effetto locomotore. Queste scosse cloniche difficilmente sono limitate ai muscoli della coscia o della gamba; ma generalmente sono diffuse anche ai muscoli del tronco e dell'addome ed al diaframma. Più raramente, e solo quando sono molto diffuse e forti, colpiscono anche i muscoli della faccia. Esse si verificano, sebbene con molto minor intensità, anche di notte. Comprimendo fortemente la coscia o la gamba da un lato, in modo da impedire le scosse, si nota che queste cessano, non solo in questo arto, ma anche in quello dell'altro lato. Il sollevare contemporaneamente i due arti inferiori riesce difficilissimo, ed il movimento avviene a tratti. I vari movimenti della coscia e delle gambe sono eseguiti in modo irregolarissimo, e come a scatti, e senza che l'inferma riesca a regolarli. Non vi è atrofia delle masse muscolari degli arti; la forza muscolare è bene conservata.

Deambulazione. L'inferma non cammina da sè; quando è sostenuta, si vede che nel camminare il tronco è animato da scosse fulminee grossolane, ed i piedi sono gettati ora da un lato, ora dall'altro. Dopo pochi passi le scosse divengono così forti che l'inferma cerca un appoggio negli oggetti che incontra, e non può più andare avanti. Nulla a carico della minzione e della defecazione.

Riflessi. In alcuni giorni pare manchino i riflessi tendinei degli arti superiori; il riflesso rotuleo di sinistra è quasi abolito, quello di destra appena accennato. In altri giorni invece i riflessi tendinei paiono tutti esagerati. Mancano i riflessi plantari, gli epigastrici e quello faringeo; vivaci sono gli addominali. La pupilla destra è più ampia di quella sinistra, ed ambedue reagiscono poco alla luce.

Sensibilità. Spontaneamente l'inferma avverte dolore alla parte laterale delle mammelle, ed il dolore diviene intensissimo comprimendo col dito la regione suddetta: si deve però notare che la compressione digitale provoca dolore anche su qualunque altra regione del petto. La sensibilità tattile è diminuita negli arti, quella dolorifica diminuita, specialmente negli arti superiori, normale alla faccia ed al collo. Eccetto che nella metà destra della faccia, le impressioni fredde, in tutto il resto del corpo, sono percepite come calde, e quelle calde come fredde. Il dolore per il caldo è dovunque diminuito. Il senso muscolare è normale, la localizzazione delle percezioni ottima.

Sensi specifici. Visus: pare che l'inferma veda gli oggetti come avvolti in una nebbia. Alcune particolarità degli oggetti non le distingue, p. e., non vede il ghiaccio entro la provetta, ecc. La percezione dei colori è molto vaga. L'udito è discretamente conservato. Quanto all'odorato, il benzoino è percepito meglio a destra, l'assa fetida meglio a sinistra. Gusto: i sapori sono meglio avvertiti a destra che non a sinistra, ma la differenza è leggera.

Favella. Nel pronunciare parole difficili si nota una evidente bradifasia, impuntamenti iniziali ed elisioni di consonanti, specie della *r.*

Stato psichico. Intelligenza limitata; l'inferma presta pochissima attenzione, non ricorda da quanto tempo stia all'ospedale, non sa il millesimo, nè il mese, in cui ora siamo, nè sa dare ragguagli sulla stagione presente. L'umore è generalmente ostile; esiste profondissima apatia, e l'inferma spesso ha allucinazioni terrorifiche e per un nonnulla piange.

A queste condizioni psichiche dell'inferma, e specialmente al difetto d'attenzione, sono forse dovuti alcuni dei disturbi riscontrati a carico della sensibilità e dei sensi specifici; poichè essi in alcuni giorni erano più accentuati, in altri quasi scomparivano.

Durante la degenza al manicomio ebbe frequenti accessi epilettiformi, talora iniziatisi con grido ed accompagnati da perdita di coscienza, morso della lingua, bava dalla bocca, perdita di orina e convulsioni cloniche generali, dopo le quali rimaneva per parecchie ore in uno stato confusionale. Gli accessi erano generalmente notturni, ma talora anche diurni, e parecchi nelle 24 ore.

Sui primi del 1898 si presentarono edemi diffusi e forte albuminuria, che durò per qualche tempo e poi scomparve; in seguito si notò spesso forte indacanuria.

Essendosi sospesa la cura bromica, le clonie aumentarono presto d'intensità e di frequenza; si osservò però una alternativa di giorni buoni e di giorni cattivi: e, durante questi ultimi, le scosse tormentavano l'inferma anche nel riposo, e colpivano anche gli arti superiori, specialmente i muscoli estensori di essi. Si osservarono anche frequentemente contrazioni fascicolari dei muscoli estensori degli arti, le quali si presentavano a mo' di onde trascorrenti sotto la cute. Ora si avevano scosse cloniche, che colpivano tutto un arto, od un segmento di esso, con spiccato effetto locomotore, ora si avevano ondulazioni di un ventre muscolare senza effetto locomotore, ma che si seguivano bene sotto la cute per il loro andamento progressivo dal centro dell'arto verso la periferia.

Col cloralio, dato per clistere, gli accessi epilettiformi si calmavano, e con una cura prolungata di bromuro di potassio migliorò notevolmente anche delle clonie, tanto che nell'agosto del 1898 si accondiscese al suo desiderio di ritornare dai suoi genitori.

Se noi confrontiamo i casi nostri, quello dell'Homen (47), gli otto dell'Unverricht (13 e 17), i tre del Seppilli (73), i quattro del Koshewnikow (71), quello del Lugaro (20), i due del Bresler (18), quello del Krewer (22), il caso del Bechterew (23), quello del Garnier e Santenoise (82), i due del Seppilli (87), i dodici del Lundborg (84), quello del Murri (32) ed i tre del Verga e Gonzales (85), noi vediamo che in tutti questi 42 casi, tranne forse in quelli del Lugaro, del Garnier e Santenoise, del Murri e nei due ultimi del Seppilli, vi è una notevole uniformità nell'etiologia, nella sintomatologia, nel decorso e negli esiti, cosicchè se ne può tracciare facilmente un quadro unico.

Si può dire che si tratta di una malattia generalmente famigliare, la quale però non colpisce tutti i membri di una famiglia; essendochè nei primi casi dell'Unverricht cinque fratelli ne erano affetti, e cinque, di cui uno di 21 anni, erano sani; nei secondi dell'Unverricht tre ne erano colpiti, ma un fratello di 28 anni era sano, ed una sorella era morta a 16 anni di tubercolosi. I malati del Seppilli avevano cinque fratelli sani; le due sorelle del Bresler avevano un'altra sorella maggiore alcoolista, ma che non presentava mioclonie; e così

pure nel secondo caso del Verga e Gonzales, su cinque fratelli ne erano colpiti tre; l'inferma del Krewer aveva un fratello di 30 anni in buona salute; il malato del Bechterew una sorella di 17 anni sana e due fratelli che erano morti bambini; ed il malato del Murri una sorella morta a 20 anni di tisi, un fratello ed una sorella rachitici, morti in tenera età, ed un fratello di 28 anni vivente, ma gobbo e bevitore intemperante. E lo stesso fatto si nota anche nei nostri casi.

Naturalmente siccome la malattia può svilupparsi fino ai 21 anni, non è accertato che in seguito anche altri membri di quelle famiglie non siano stati colpiti dalle mioclonie; ma la cosa non si può accertare.

Questa infermità, che colpisce a preferenza il sesso femminile, si sviluppa in soggetti, i quali per lo più non presentano affatto eredità nervosa, ma che spesso provengono da padri alcoolisti. Essi talora soffersero da bambini il morbillo o la scarlattina, ma talora non ebbero affatto malattie esantematiche. L'età, in cui essa si sviluppa, è dall'infanzia ai 21 anni; generalmente prima si presenta un attacco epilettiforme, il quale solo eccezionalmente è determinato da traumi o da spaventi; ma che generalmente non ha cause apprezzabili. Solo in seguito, anche dopo 5-11 anni, si presentano le mioclonie. In pochi casi si vide la malattia iniziarsi con queste; ma allora gli accessi epilettiformi tardarono tutt'al più 3 mesi a comparire. Eccezionalmente mioclonie ed accessi si presentano contemporaneamente. Gli attacchi convulsivi avvengono generalmente, ed in ispecie nell'inizio della malattia, nella seconda metà della notte; ma in seguito si hanno anche accessi diurni. I bambini in principio non si svegliano neanche, cosicchè al mattino non ricordano l'attacco; in seguito però si svegliano prima di esso, sebbene, anche in tal caso, perdano poi completamente la coscienza. Gli accessi, in molti casi durante tutto il decorso del male, in altri solo nei primi anni, non rappresentano che l'esagerazione delle scosse ordinarie, ossia hanno solo una fase clonica, che può cominciare con un'aura ed un grido iniziale, e che si accompagna a morso della lingua, schiuma sanguinolenta dalla bocca, perdita di orina, rotazione dei bulbi oculari in basso, perdita di coscienza, talora cianosi, midriasi, mancanza di reazione pupillare alla luce, ecc.

In seguito in molti casi l'accesso è costituito da una fase iniziale tonica, cui poi si aggiunge quella clonica. Talora si hanno degli accessi abortivi, anche senza perdita di coscienza.

Dopo l'attacco, gl'infermi dormono per molte ore e si svegliano con un senso di prostrazione più o meno accentuato. La durata degli accessi è di pochi minuti, ma talora anche di mezz'ora; la loro frequenza è varia: alle volte se ne hanno parecchi nelle 24 ore, alle volte passano molti giorni senza che essi si presentino.

È notevole il fatto che nei casi, in cui le mioclonie compaiono qualche anno dopo gli accessi, questi al sopraggiungere di quelle talora diminuiscono d'intensità e di frequenza.

Le scosse cloniche sono come quelle prodotte da una scarica elettrica, e colpiscono o singoli muscoli, o parti di muscolo, od interi gruppi muscolari; non

sono rare neanche le contrazioni fascicolari e fibrillari, le quali si possono presentare come onde trascorrenti sotto la cute. Solo raramente in vicinanza degli accessi si hanno contrazioni toniche. Generalmente le scosse cloniche non colpiscono gruppi muscolari sinergici, e, sia per questa ragione, sia anche perchè negli arti estesi sono presi a preferenza gli estensori, per lo più manca l'effetto locomotore, ed il tutto si riduce ad una specie di sussulto tendineo Se però le scosse sono molto forti, e colpiscono grandi masse muscolari, allora si possono osservare movimenti di flessione e di estensione delle dita, e delle singole articolazioni del braccio e della gamba, pronazione e supinazione dell'avambraccio, movimenti di rotazione degli arti inferiori, movimenti a scatto dall'avanti all'indietro del tronco o di tutto il corpo, ecc. ecc. Le scosse sono per lo più simmetriche dai due lati; ma non sempre sincrone, ed alle volte in un lato si presentano con maggior frequenza ed intensità che dall'altro. Generalmente esse cominciano nelle estremità superiori; ma, col progredire della malattia, si diffondono agli arti inferiori, poi al tronco, al capo ed infine alla faccia, più raramente all'apparecchio della fonazione, cosicchè nell'acme della malattia son colpiti quasi tutti i muscoli, tranne quelli dell'occhio. Si deve però notare che le scosse continuano sempre con maggior intensità là dove sono cominciate prima, cosicchè esse sono più scarse alla faccia, o vi si estendono solo quando nel resto del corpo le clonie raggiungono un grado estremo. In qualche caso la faccia, la lingua ed il diaframma sono risparmiati. Le scosse in certi giorni si presentano più miti, e talora quasi cessano (giorni buoni), in altri aumentano oltre misura (giorni cattivi), e ciò accade anche a prescindere da qualunque intervento terapeutico. Le scosse non hanno regolarità, nè ritmo; solo qualche volta pare si presentino a gruppi. Esse cessano nel sonno, ma nell'acme della malattia si possono avere anche nel sonno singole scosse isolate. Con uno sforzo di volontà l'infermo le può far cessare; ma spesso solo per un istante, e se non sono troppo forti: parimente si nota che in principio della malattia le scosse cessano nei movimenti volontari, ma poi questo fatto avviene solo nei giorni buoni.

Inoltre spesso si può osservare che nell'inizio del movimento volontario esse aumentano d'intensità, per poi diminuire, o cessare del tutto. Le scosse invece aumentano nei cambiamenti di posizione, quando gli arti sono estesi, quando il malato porta la sua attenzione su certi muscoli; inoltre nelle emozioni psichiche, colla percussione dei muscoli, col solletico, colle punture, col massaggio, coll'applicazione elettrica, ecc. Talora aumentano anche nel periodo mestruale, e generalmente in vicinanza degli accessi epilettiformi. Più difficile è il dire l'influenza che esercitano le diverse posizioni del corpo. L'Unverricht asserisce che, nell'inizio del male, la minor intensità si ha quando il malato è in piedi, e la massima quando sta sdraiato; ma che in seguito, quando il malato si mette in piedi, è tale l'agitazione e l'attenzione che gli sono necessarie, che le scosse aumentano al massimo. Altri autori invece osservarono un comportamento diverso da questo, e perciò negarono valore all'asserzione dell'Unverricht.

Secondo noi il diverso modo di presentarsi delle scosse nei vari casi trova una facile spiegazione nel fatto che, siccome esse tendono a diminuire nei mo-

vimenti volontari e ad aumentare nelle eccitazioni psichiche, così è difficile in ogni singolo movimento, e specie in quello del porsi in piedi, stabilire per ogni individuo i confini in cui cessa l'emozione psichica e si impone la volontà. L'andatura naturalmente si risente di queste scosse generali: appena il malato pone il piede in terra viene come da una molla sospinto in alto, il che si ripete ogni volta che il calcagno tocca il terreno; inoltre le scosse generali possono turbare tanto l'equilibrio, da far sì che l'infermo non possa assolutamente camminare. Reggendolo però sotto le ascelle, egli anche in tal caso riesce a muovere qualche passo; ma in questo movimento piega poco le ginocchia, e conseguentemente solleva poco il piede da terra, guarda fisso il suolo e cammina a gambe divaricate. Le scosse del tronco continuano durante la deambulazione, anzi dopo pochi passi aumentano tanto d'intensità che l'infermo deve esser validamente sostenuto per non cadere.

Per questi disturbi gli infermi passano le giornate od a sedere od a letto.

Non esiste atassia in alcun movimento, ed il senso di posizione degli arti è bene conservato.

I movimenti passivi sono tutti possibili; ma in qualche caso si nota un certo grado di ipertonia, specie nell'inizio del movimento. La forza muscolare generalmente è abbastanza bene conservata: però in qualche caso essa si dimostrò diminuita, o da un sol lato, o da tutti due; il che forse è dovuto all'inerzia muscolare cui son condannati questi infermi. L'atrofia dei muscoli è rarissima, e ad ogni modo si tratta di atrofia semplice da inazione. La eccitabilità elettrica dei nervi e dei muscoli fu sempre normale; mai si ebbe a riscontrare segni di reazione degenerativa, neanche parziale.

I riflessi profondi, e specie quelli patellari si addimostrarono normali; non è però infrequente di trovarli un po' esagerati.

Per quel che riguarda le varie forme di sensibilità, non si avvertono disturbi degni di nota; nel solo caso in cui noi li riscontrammo si potevano interpretare come una coincidenza fortuita.

I riflessi superficiali sono normali. Anche i sensi specifici sono normali, e così pure il campo visivo. L'esame oftalmoscopico fa rilevare solo un rossore della papilla. Non si riscontrarono mai zone isterogene.

La favella presenta dei disturbi inerenti alle scosse cloniche, che colpiscono i vari muscoli del tronco ed il diaframma. Per conseguenza l'infermo spesso interrompe le parole, ed anche le sillabe, e si ha facilmente bradilalia e balbuzie.

Lo stato mentale o è normale, oppure presenta stigmate psichiche degenerative, scarsa intelligenza, memoria debole, facile emotività, ecc.

Quanto al resto dell'esame somatico degli infermi, si notò in alcuni malati un aspetto anemico, ed un certo arresto di sviluppo. Non furono mai riscontrate complicazioni a carico del cuore e degli organi della respirazione. Abbastanza facili pare siano le complicazioni gastro-intestinali, e specie l'inappetenza e la diarrea. La milza talora è un po' ingrandita, specie durante i periodi di diarrea. Quanto alle orine, in due casi si ebbe albuminuria più o meno prolungata, ed

in un caso associata ad anasarca, in un altro caso si osservò peptonuria; frequentissima poi è l'indacanuria.

Del resto la quantità, la densità e gli altri elementi dell'orina non presentarono alterazioni degne di nota. In qualche caso fu avvertita l'elmintiasi.

Quanto alla prognosi, essa è sempre infausta.

Si possono ottenere dei miglioramenti, ma mai la guarigione, neppure temporanea. Nei casi del Bresler ed in uno dei nostri la malattia durò fino alla morte.

Anche la durata è varia: nei casi del Bresler essa fu in ambedue di 21 anni; in uno dei nostri di soli 3 anni e mezzo nel secondo del Verga e Gonzales di 20 anni e nel terzo di 7 anni; altri casi furono osservati per 3-10-15-20 anni dopo l'inizio della malattia. La morte avviene per complicazioni generalmente polmonari.

Quanto alla terapia nei primi casi dell'Unverricht il cloralio produsse ottimi effetti come sedativo degli accessi epilettici e delle mioclonie, ed un fatto simile osservammo anche noi. Però nei secondi casi dell'Unverricht esso a nulla giovò; ed inoltre è da osservare che esso male si presta per un uso continuato, chè l'organismo vi si abitua. Migliori risultati diedero i bromuri, specie somministrati a dosi forti e per lungo tempo. Inutili invece si dimostrarono le applicazioni elettriche, le cure suggestive, i bagni, il massaggio. Dannose addirittura l'atropina, l'ioscina, le docce.

Come ben si vede, qui abbiamo un quadro morboso uniforme in tutti questi casi, al quale, per conseguenza, deve spettare un posto speciale nella patologia delle malattie nervose. Con che però non intendiamo dire che si debba riguardare come appartenente a questa forma morbosa ogni mioclonia che si presenti associata a stati convulsivi.

Il Russel Reynold, infatti aveva sostenuto che nel 75 per cento degli epilettici si osservano delle contrazioni cloniche anche nell'intervallo degli accessi, e per conseguenza alcuni AA. vollero riguardare i casi dell'Unverricht, e quelli simili ad essi, come casi di epilessia, in cui le contrazioni cloniche sono più frequenti, più forti, più tormentose. Ora, a prescindere dal fatto che nè noi nè altri autori avemmo occasione di riscontrare negli epilettici le mioclonie colla frequenza voluta dal Russel, facciamo osservare che negli epilettici le clonie hanno un carattere diverso da quello da noi descritto. In essi si tratta di scosse che producono celeri e corti movimenti del braccio, clonie delle gambe, movimenti di espirazione, o scosse più forti che talora giungono a gettare a terra l'infermo; ma sebbene, come osserva lo Ziehen (11), esse possano fino a un certo punto esser dominate dalla volontà, diminuire nei movimenti volontari grossolani, nella quiete psichica e nel sonno, pur tuttavia in questi infermi esse assumono piuttosto l'aspetto di un tremore più o meno ritmico, con diminuzione della eccitabilità idiomuscolare. Si noti poi che, per esempio, in uno dei casi dello Ziehen, le clonie cessavano colla compressione ovarica, mentre in un altro esistevano sintomi di emiparesi destra con disturbi della favella, e gli eccessi si presentavano spesso con uno stato di coscienza annebbiata, o con allucinazioni. In gene-

rale si può dire che negli epilettici con mioclonie non si ha mai a fare con una malattia famigliare; che esse non si sviluppano in giovane età; che non si hanno contrazioni di gruppi muscolari non sinergici o di muscoli che non si contraggono sotto l'impero della volontà; che le scosse non sono così insistenti e così continue come nei nostri casi; ma che esse si presentano di quando in quando, e specialmente sotto forma di piccoli accessi, facilmente vincibili con un trattamento bromico. Il caso del Lugaro, quello del Garnier e Santenoise, i due ultimi del Seppilli e quello del Murri rientrano forse in questa categoria. Ma essi sono appunto i casi che, come si disse, si scostano alquanto dal quadro di quelli dell'Unverricht.

Infatti, nella malata del Lugaro, negli accessi epilettici prevaleva la fase tonica, le scosse erano ritmiche, si presentavano ad accessi che duravano 2-3 giorni, e, quando erano molto forti, l'accesso si chiudeva con contrazioni toniche. Inoltre erano colpiti sempre gruppi muscolari che agiscono sinergicamente, ed i riflessi patellari erano debolissimi

Nel caso del Garnier e Santenoise, gli accessi epilettici erano abortivi, e le clonie prendevano sempre muscoli sinergici.

I casi del Seppilli in cui le clonie si presentavano di quando in quando e solo in vicinanza degli accessi epilettici, sono descritti troppo sommariamente; e nell'infermo del Murri gli attacchi epilettici consistevano nel fatto che il malato di notte si svegliava con senso di cadere dal letto; ma non perdeva la coscienza.

Anche qui le scosse colpivano solamente gruppi muscolari sinergici e gli arti inferiori erano risparmiati. In nessuno di questi tre casi la malattia era famigliare.

Infine la seguente nostra osservazione dimostra come gli accessi convulsivi possano presentarsi a grandi movimenti, senza perdita di coscienza, per modo da far sorgere il dubbio che l'isteria possa simulare anche questa forma morbosa.

Osservazione XI. — C. G. d'anni 17, di Porto S. Giorgio, celibe, contadino. La madre è sofferente di cefalea e disturbi nervosi vaghi e debolezza agli arti inferiori, per cui è incapace di camminare a lungo.

Il padre va soggetto a cefalee accessionali, molto intense, durante le quali è costretto a mettersi a letto, e che, secondo il racconto dell'infermo, cessano con una abbondante epistassi; inoltre di quando in quando presenta accessi epilettiformi, prevalentemente notturni. È stato un discreto bevitore. Ha due sorelle e due fratelli: una sorella pare sia sofferente di forme dolorose gastro intestinali, l'altra gode buona salute. I fratelli stanno bene. Nulla di notevole in linea collaterale,

L'infermo stesso narra di aver sempre goduto buona salute, nè sa a quale causa attribuire la presente malattia. Questa incominciò in modo del tutto improvviso il 18 aprile 1896. Verso le 9 pom. ebbe prima un capogiro, poi cominciò a quanto pare un attacco convulsivo, senza perdita di coscienza, ma a grandi movimenti. In 2 o 3 persone non riuscivano a reggerlo. L'attacco durò circa due ore, e si ripetè verso la fine di aprile un'altra volta. Nei giorni successivi cominciarono a notarsi delle scosse cloniche, di intensità e frequenza variabili, simili alle attuali, ma più gravi. Con tutto ciò l'infermo continuò a lavorare per tre giorni, dopo i quali, avendo avuti altri 3 attacchi convulsivi, a distanza di 24 ore l'uno dall'altro, decise di entrare all'ospedale.

Il padre racconta che contemporaneamente un fratello dell'infermo fu colpito

da disturbi motori simili, sebbene non completamente identici a quelli dell' infermo.

Esame obbiettivo. Nutrizione generale abbastanza buona, colorito pallido. Organi interni normali.

Esame del sistema nervoso. I movimenti dei muscoli innervati dal facciale superiore si compiono normalmente. Nell'atto di mostrare denti notasi una asimmetria delle due metà della faccia, in quanto la plica nasolabiale sinistra si mostra più accentuata di quella di destra e l'angolo boccale sinistro è stirato più in alto. La lingua è normalmente protesa, e non offre deviazioni da alcun lato. Le pupille sono piuttosto ampie I movimenti del palato molle, la masticazione e la deglutizione sono normali Non vi sono disturbi della parola; ma la voce ha un leggero timbro rauco nasale, che pare preesistesse alla presente malattia.

Nel territorio dei muscoli della faccia si osservano frequenti scosse cloniche di singoli muscoli, o di gruppi muscolari, di carattere istantaneo, irregolari nella frequenza e nell'intervallo. Con una certa regolarità si osserva un frequente battito delle palpebre. Nei muscoli frontali e corrugatori del sopracciglio si notano piccole scosse isolate; talora però si hanno movimenti più diffusi e coordinati, ed allora l'infermo, oltre a contrarre i frontali, inclina violentemente il capo da un lato, d'ordinario verso destra, ovvero lo piega all'innanzi. Per lo più tale movimento è accompagnato da un contemporaneo sollevamento delle mani, che vengono rapidamente portate agli occhi come per coprirli, quasi volesse proteggerli da una luce viva. Questi ultimi movimenti complessi, sebbene si inizino rapidamente, tuttavia hanno in generale una durata più lunga delle contrazioni cloniche del facciale. Mentre essi si svolgono, l'infermo è incapace di parlare, e se sta parlando s'interrompe istantaneamente.

I movimenti attivi e passivi degli arti superiori sono ben mantenuti, la forza muscolare del tutto integra. Facendo stendere la mano nella posizione di chi giura, si osservano anche nelle mani delle scosse cloniche, che ne modificano la posizione in vario senso: i movimenti più frequenti si osservano nelle mani, dove però sono più limitati (flessione dorsale, ecc.); di quando in quando si osservano movimenti diffusi di tutto l'arto, prevalentemente di estensione, i quali cominciano dalla radice dell'arto e vanno verso l'estremità. Inoltre si osservano talora i grandi movimenti già descritti, associati a quelli del capo. Le contrazioni suddette cessano nel sonno, e diminuiscono quando l'infermo è in completo riposo, quando è lontano da qualsiasi eccitamento. Invece si possono facilmente provocare, quando per esempio lo si invita a pronunciare ad alta voce le lettere dell'alfabeto.

Negli arti inferiori non si osservano disturbi, nè dei movimenti attivi, nè di quelli passivi, e neppure si osservano le scosse cloniche suddescritte. La deambulazione si compie bene; però di quando in quando, al sopraggiungere delle scosse, l'infermo barcolla.

Riflessi. Pupille normalmente reagenti. I riflessi tendinei degli arti superiori mancano, i rotulei sono normali. L'epigastrico e gli addominali sono vivissimi, specialmente a destra. I riflessi plantari mancano. Il cremasterico è normale da ambo i lati.

La sensibilità tattile è conservata su tutta la superficie del corpo, la dolorifica è diminuita in modo uniforme d'ambo i lati. La termica è anch'essa conservata, e la temperatura estrema del caldo produce dolori.

Il senso muscolare esplorato coi soliti mezzi dà per gli arti superiori una leggera alterazione, in quanto l'infermo non può con facilità far incontrare le estremità degli indici ad occhi chiusi. Negli arti inferiori è normale.

Organi di senso specifico. Conservata la sensibilità olfattiva d'ambo i lati. Non esistono alterazioni, almeno grossolane dell'udito, e del gusto. *Visus* e percezione dei colori sensibilmente normali.

Ma anche altre considerazioni ci vietano di raggruppare senz'altro le mioclonie dell'Unverricht coll'epilessia, e queste sono specialmente fondate sopra i caratteri dell'accesso epilettico. Questo infatti, specialmente nell'inizio della

malattia, non presenta le due fasi tonica e clonica che si osservano nell'epilessia vera; ma è piuttosto, o una specie di tremore diffuso, od una esagerazione delle clonie che tormentano l'infermo. Si ha il quadro di un animale fortemente elettrizzato; ma non si ha mai emissione involontaria di feci, la coscienza talora non è perduta, la durata dell'accesso talvolta notevolmente lunga, e spesso manca la cianosi. Alcuni fatti poi farebbero pensare talvolta a convulsioni istero-epilettiche, così in una inferma da noi veduta quest'anno nella Clinica medica, e che fu oggetto di un trattenimento clinico da parte dell'illustre prof. Rossoni, noi notammo che durante l'accesso si aveva: pupille di media dilatazione, reazione pupillare non abolita, pollice non addotto, riflesso corneale debole, ma pur presente, schiuma sanguinolenta che non fluiva dalla bocca ma era gettata a distanza, mancanza di cianosi, talora arco di cerchio, borborigmi. Anche nei casi dell'Unverricht alle volte l'accesso veniva troncato se il malato nello svegliarsi al principio dell'accesso si metteva in piedi, o se gli si praticava uno strisciamento o uno sfregamento sull'epigastrio, ed anche nella malata sopra citata la pressione ovarica parve moderare l'accesso.

Anche altri fatti deporrebbero per una forma istero-epilettica: così il contagio psichico, che è manifesto in molti casi, e l'aver noi riscontrato nella osservazione X iperestesia alle mammelle ed al torace, diminuzione della sensibilità tattile negli arti, inversione delle sensazioni termiche, tranne nella metà destra della faccia, disturbi della vista e dell'odorato, presenza di allucinazioni terrorifiche, ecc. Vero è che tutti questi disturbi furono molto variabili, chè quando l'inferma fu osservata presentava scarsissima attenzione ed intelligenza molto limitata, ma pure ad essi non si può negare ogni valore. Solo osservazioni lunghe, numerose e diligenti potranno decidere se questi sintomi siano casuali, oppure si possano riscontrare in ogni caso. Il fatto che autori di fede degni e noi stessi nell'osservazione IX non potemmo scoprire traccia di sintomi isterici deporrebbero piuttosto per la prima ipotesi.

Questa mioclonia epilettica da alcuni AA., e specialmente dal Möbius (9), dal Böttinger (21) e dallo Schultze (24), viene riunita alla corea. Ora noi francamente non possiamo dividere questa opinione.

E per prima cosa diremo che i casi di associazione della corea e dell'epilessia sono estremamente rari, e non sempre studiati con critica sufficiente, trattandosi spesso, come nel caso dello Hoffmann (100), di forme tardive dell'epilessia associate alla corea. Il Bechterew (23), il quale recentemente si occupò di questo argomento, dice che in generale è vero che nei casi, in cui si avevano contemporaneamente epilessia e corea, non vi fu mai intimo nesso fra le due malattie, le quali anzi, come nel caso dell'Althaus (101), parevano procedere indipendentemente l'una dall'altra; ma che in qualche caso eccezionale questo nesso si deve ammettere fra le due forme morbose, essendochè talvolta l'intensità dell'una è in rapporto inverso con quella dell'altra. Egli però per provare questa sua asserzione cita solo un caso di epilessia coreica, così identico alle mioclonie famigliari dell'Unverricht, che noi non esitammo affatto a classificarlo fra queste. Vero è che nella corea si possono osservare contrazioni di singoli fasci muscolari, e contrazioni rapide

di interi muscoli o gruppi muscolari, le quali non hanno effetto locomotore; ma in esse manca la rapidità fulminea delle contrazioni, e vi sono sempre associati ad esse dei movimenti ampi, disordinati, illogici e contradditori, senza cadenza e senza significato. Inoltre nella corea non si hanno mai contrazioni di muscoli che da soli non si contraggano sotto il dominio della volontà; costanti sono in essa i disordini psichici più intensi; la malattia è eminentemente ereditaria, si presenta in età più tarda di quella in cui si mostrano le mioclonie, ed ha carattere più progressivo.

La mioclonia epilettica famigliare si distingue dalla *maladie des tics*, perchè in questa manca l'epilessia, ed i movimenti, predominanti alla faccia, non sono incoordinati, ma riproducono degli atti, o riflessi o volontari, quasi sempre gli stessi, che si esagerano bensì nelle emozioni, ma che son dominati maggiormente dalla volontà. Inoltre la malattia ha spesso tipo intermittente e nel parossismo presenta prima un graduale aumento, poi una graduale diminuzione nell'intensità ed estensione delle contrazioni. Sono prese a preferenza le grandi articolazioni, e vi è coprolalia, ecolalia, ecochinesi e stati ipocondriaci.

Nella paralisi progressiva si ha talora un quadro simile a quello del paramioclono, il quale si può associare a perdita di coscienza e convulsioni epilettiformi; ma tutto il decorso clinico e l'età degli infermi basteranno per stabilire la diagnosi.

Nella corea di Henoch-Bergeron le scosse sono discretamente ritmiche, determinano dei movimenti espressivi e possono essere represse; ma solo in un certo grado dalla contrazione volontaria dei muscoli affetti e talora dalla compressione dei nervi. Inoltre i malati sono in completo riposo, e solo di tratto in tratto, p. e. ogni cinque minuti, si hanno contrazioni fulminee di brevissima durata, specie alla nuca ed alle spalle, le quali spesso son così deboli e rapide da sfuggire all'attenzione. I malati non presentano disturbi nel parlare, nello scrivere, nel cucire, a meno che, mentre eseguiscono questi movimenti, non compaiano le scosse. Inoltre mancano gli accessi epilettiformi; e l'evoluzione della malattia è rapida, e termina costantemente colla guarigione, la quale si ebbe qualche volta in seguito alla somministrazione di un semplice emetico. Si noti però che qualche volta sotto il termine di corea di Henoch Bergeron furono descritti degli stati morbosi che appartengono ad altre malattie ed anche alla mioclonia epilettica dell'Unverricht.

Vorremo noi unificare il paramioclono del Friedreich colle mioclonie dell'Unverricht come vorrebbe quest'ultimo autore? Certamente no. Abbiamo già dimostrato come il paramioclono in generale non sia una malattia a sè; ma anche i casi, che provvisoriamente furono da noi raggruppati sotto il titolo di paramioclono essenziale, differiscono notevolmente da questi. Infatti, a prescindere dalle convulsioni epilettiformi e dal carattere famigliare della malattia, la prognosi e la cura son ben diverse. Poichè se è vero che nel paramioclono sono facili le recidive, è pur vero che la guarigione si ottiene con discreta facilità con una cura ricostituente, e colla galvanizzazione, mentre nella mioclonia famigliare epilettica vi è una certa stazionarietà nei sintomi, ed i mezzi di cura suddetti a nulla giovano.

Certamente fra la corea elettrica di Henoch, la malattia dei tics, la mioclonia dell'Unverricht, e le varie forme di paramioclono, da noi prima esposte, non sempre esiste una netta distinzione, potendosi riscontrare forme di passaggio e sintomi analoghi e coincidenti nelle varie forme; ma questa non è una ragione sufficiente per non distinguerle l'una dall'altra, perchè, se disgraziatamente gli ectipi sono molto numerosi, pur tuttavia i singoli tipi esistono. Chi infatti vorrebbe unificare le convulsioni isteriche con quelle epilettiche solo perchè quelle possono mentire quasi tutti i sintomi di queste, e perchè esistono forme di istero-epilessia? Chi vorrebbe negare un posto nella patologia al morbo di Flaiani, solo perchè ognuno dei tre sintomi cardinali di esso può mancare o presentarsi in altre malattie? Chi negherà valore all'acromegalia solo perchè nel gigantismo esistono molti dei sintomi di essa?

Gli esempi si potrebbero moltiplicare; ma l'errore consisterebbe sempre nel dare troppo valore a singoli sintomi; e nel non voler considerare il quadro complessivo della malattia. Il danno maggiore poi, nel voler raggruppare tutte le forme morbose suddette, sarebbe risentito dalla terapia.

Si vorrà forse trattare cogli stessi criteri un coreico, un ticcoso, un mioclonico qualunque? Si vorrà forse applicare la galvanizzazione ad uno che soffre di mioclonia famigliare epilettica, o dare forti dosi di bromuro ad un isterico, od accontentarsi di una cura sintomatica in un ticcoso? Si vorrà dare il chinino ad un coreico o ad un ticcoso, solo perchè esso giovò nel caso di mioclonia del Schetalow? O si tratteranno tutti coll'arsenico o con altri mezzi usati nella corea? Il caos che ne risulterebbe sarebbe enorme. Bisogna guardarsi e vero dalla smania odierna di coniare sempre nuovi tipi di malattie; ma bisogna anche guardarsi dall'altro errore di voler troppo raggruppare sotto il medesimo tipo. Il Raymond (31) p. e. sostiene che la corea elettrica, la *maladie des tics convulsifs*, la corea fibrillare, i tics non dolorosi della faccia ed il paramioclono molteplice non sono vere entità morbose; ma sindromi che si sviluppano sopra un fondo di degenerazione neuropatica ereditaria od acquisita, e che dipendono tutte dall'isteria. Ora noi, almeno per quel che riguarda la mioclonia epilettica dell'Unverricht, non possiamo accettare senz'altro l'asserzione del Raymond, che essa sia una semplice isteria, sia perchè in nessuno dei casi sopra citati esiste eredità nervosa, sia perchè la suggestione, ed in generale le cure dirette contro l'isteria, a nulla giovarono, mentre si ritrasse vantaggio dai bromuri e dal cloralio, sia perchè in questi infermi solo in via del tutto eccezionale si scoprirono sintomi che potevano venire attribuiti all'isteria. Quanto poi alla possibilità che in essi si trattasse invece di una istero-epilessia, noi abbiamo già discussa la questione e perciò su essa non ritorneremo.

Veniamo ora ad una delle questioni più importanti, alla patogenesi ed all'anatomia patologica di questa mioclonia famigliare epilettica. Naturalmente nel trattare di questa ci sarà giuocoforza discutere della sede delle mioclonie in generale.

L'Unverricht (13) ammette che nei suoi casi si tratti di una eccitazione dei

gangli motori nei cordoni grigi motori del midollo spinale; ed a sostegno di questa sua idea cita la simmetria e l'isocronia dell'affezione, ed il fatto che in essa sono presi a preferenza alcuni determinati gruppi muscolari, precisamente come avviene nelle amiotrofie spinali. La partecipazione dei nervi cerebrali avrebbe la stessa spiegazione, i loro nuclei corrispondendo alla sostanza grigia delle corna anteriori del midollo spinale, e sebbene essi non sempre siano colpiti nel medesimo ordine, in cui son disposti nel midollo allungato, pure ciò non ha importanza, avendosi un comportamento analogo anche nei muscoli innervati da nervi spinali. Per spiegare poi gli accessi epilettiformi egli ammette una partecipazione dei gangli corticali motori, i quali dopo tutto sono anch'essi membri di un grande sistema gangliare e di conduzione cortico-muscolare, al quale perciò, secondo lui, si limitano i sintomi morbosi dal principio alla fine della malattia. Si avrebbe un fatto analogo a quello della tabe dorsale, in cui il processo si può diffondere a parti centrali di ordine superiore. Egli avvalora la sua ipotesi colle esperienze del Turtschaninow (102), il quale trovò che, iniettando dell'acido fenico nelle vene di cani, si producono convulsioni muscolari miocloniche, le quali si presentano come contrazioni improvvise e di breve durata, che colla stessa celerità si presentano e scompaiano. Sono scosse fulminee di alcuni muscoli, specie dei glutei, o di parti di muscolo; ma non scosse di gruppi muscolari che agiscono sinergicamente, e per conseguenza non producono mai movimenti veramente coordinati ed estesi. Le scosse non presentano nè ritmo, nè regola, pur essendo di ugual forza dai due lati. Esse si vedono anche dopo tolto il cervello, dopo aver sezionato i peduncoli cerebrali, ed anche tagliando in alto il midollo spinale. Invece, sezionando il nervo crurale o lo sciatico, cessano nei muscoli innervati da questi nervi. L'Unverricht esclude la genesi corticale delle mioclonie, perchè, secondo lui, i gangli corticali producono solo movimenti coordinati, ossia mettono in azione sempre muscoli sinergici, ma non generano mai un clono isolato di singoli muscoli, come, per esempio, del *supinator longus*, ecc.

Secondo il Böttinger (21), invece, si dovrebbe, nelle mioclonie dell'Unverricht, ammettere un'origine solamente corticale, sia per la presenza in esse dell'epilessia, sia perchè il Grawitz dimostrò contrazioni di singoli muscoli e di parti di muscolo nella paralisi progressiva, ed il Böttinger le vide nella meningite e nelle encefaliti acute non suppurative.

Anche il Koshewnikow (71) nei suoi casi ammise come probabile una encefalite circoscritta, con esito in sclerosi, oppure aderenze meningee per flogosi.

Secondo il Lugaro (20), invece, la mioclonia in generale sarebbe l'espressione di uno stato neuroclonico, ora dei protoneuroni motori delle cellule delle corna anteriori (come nelle contrazioni fibrillari dei nevrastenici, nella corea fibrillare e nel paramioclono puro del Friedreich), ora degli elementi motori di second'ordine (come nei tics volgari e nella corea elettrica, in cui sono colpiti gruppi muscolari coordinati), o degli elementi più elevati, o psicomotori (come nelle *maladies des tics*, in cui si hanno veri atti psichici).

Secondo il Krewer (22) la mioclonia è di origine cerebrale, sia in causa

dell'epilessia, sia perchè le contrazioni cloniche aumentano prima dell'accesso, e diminuiscono dopo di questo. Inoltre prima degli accessi si hanno talora contrazioni tetaniche. Secondo questo autore si avrebbe una determinata affezione della corteccia cerebrale che provocherebbe l'irritazione di essa e l'accesso epilettico, che inizia la malattia. Poi piano piano verrebbero prese dal processo anche le altre cellule gangliari, le quali si possono riguardare come organo centrale di ogni muscolo, e così si avrebbero le contrazioni cloniche anche di singole parti di muscolo. In tal modo verrebbero spiegati anche i rapporti delle clonie cogli accessi convulsivi, l'influenza delle diverse emozioni psichiche sulle clonie, e l'aumento dei riflessi. Contro la teoria spinale starebbe, secondo il Krewer, il fatto che nelle malattie delle corna anteriori, e specie delle loro cellule, si hanno disturbi trofici nei muscoli, mentre nelle mioclonie, nonostante il lungo periodo in cui le cellule suddette sarebbero sottoposte ad una irritazione quasi continua, manca l'ipertrofia o la pseudoipertrofia muscolare.

Il Murri (91) nel 1899 pubblicò alcune osservazioni, seguite da un minuto esame del sistema nervoso centrale e periferico, per dimostrare che mioclonie si possono avere in chi presenta alterazioni della sostanza grigia corticale del cervello. Naturalmente « le svariate deformazioni delle cellule corticali, la sparizione di alquante di esse, le mutate proprietà di colorarsi della loro sostanza, i punti degenerati, i rammollimenti miliarici, la flogosi cerebrale, la periarterite, gli infiltramenti parvicellulari, ecc., che in tali casi si possono riscontrare nella corteccia rolandica, non debbono considerarsi come lesioni proprie delle policlonie, ma unicamente come testimoni autorevoli, che additano la sede originaria del disordine motorio notato durante la vita. Qualunque processo morboso corticale potrà, forse, in certe condizioni di sviluppo, d'intensità, d'acutezza, di diffusione diventare causa di una condizione clonogena della corteccia. » Il Murri, sempre sulla base clinica ed anatomo-patologica, sostiene poi che anche le coree hanno la loro sede nella regione rolandica, e spiega così come le distinzioni nosologiche delle policlonie, dei tics e delle coree, desunte da particolarità osservate nel fenomeno stesso di questi moti involontari, non abbiano condotto a stabilire differenze essenziali fra le diverse malattie.

In un altro lavoro il Murri (32) pubblica un caso di paramioclono, seguìto da autopsia, e mette in relazione anche le mioclonie colle alterazioni delle zone rolandiche ch'ei potè riscontrare in questo caso. Quanto al reperto negativo del sistema nervoso, avuto dallo Schultze nel caso del Friedreich, egli osserva che il non vedere lesioni in una zona cerebrale non vuol dire che essa sia normale. Accadrebbe come per l'epilessia in cui le lesioni corticali non sempre sono dimostrabili. Il Murri esclude quindi in modo assoluto l'origine spinale del paramioclono.

Si devono accettare senz'altro queste conclusioni del Murri per tutti i casi di mioclonie ed anche per quelli di mioclonia epilettica?

I casi di quest'ultima forma morbosa seguiti da autopsia sono finora solamente cinque: due del Bresler (18), uno nostro e due del Verga e Gonzales. Nel primo dei casi del Bresler si trovarono aderenze della dura all'osso, e

nei poli frontali due difetti di sostanza, simmetrici della grandezza di un pisello, colla pia aderente al loro orlo.

I ventricoli non erano dilatati, la sostanza cerebrale era compatta. Nel secondo caso la pia, in corrispondenza delle circonvoluzioni centrali, era torbida, le circonvoluzioni, specie quelle occipitali, erano appiattite, i ventricoli, contenenti un liquido rossigno, erano dilatati, la sostanza cerebrale era compatta. Nel nostro caso si ebbe solo iperemia della sostanza cerebrale. Nel secondo caso del Verga e Gonzales l'autopsia diede un risultato negativo e nel terzo si trovò solo una meningite tubercolare basilare, ma recente.

Disgraziatamente in nessuno fu fatto l'esame del midollo spinale e dei nervi periferici, in nessuno l'esame microscopico del cervello.

La diversità delle lesioni riscontrate indica già che nessuna è patognomonica di questa malattia; e poi come si potrebbero porre queste alterazioni in rapporto colle mioclonie quando si tratta di casi in cui l'epilessia durava da tanti anni? Sarebbe più strano il non trovarle che il rinvenirle. E d'altra parte è forse così progredita la nostra tecnica istologica del sistema nervoso da poter stabilire il valore funzionale di ogni singola alterazione cellulare?

Il Murri (91) nei suoi casi, in cui le mioclonie si associarono ad alterazioni grossolane della corteccia cerebrale, ben a ragione sostiene, che esse non sono la causa del fenomeno, e solo indicano il luogo leso.

A noi però pare che la ricerca indiziaria sia bensì utile, ma non sufficente in questi casi, perchè p. e. il dimostrare che i dolori in generale sono di origine nevralgica o nevritica non esclude che ve ne possano esser di quelli determinati, come altri e noi stessi dimostrammo, da lesioni prossime al segmento posteriore della capsula interna; e così pure una atassia spinale non ne esclude una cerebrale, ecc., ecc. Ma v'ha di più, chè la ricerca indiziaria ci potrebbe anche dimostrare che esistono mioclonie di origine spinale. Infatti, quando il midollo spinale viene in qualunque modo completamente sezionato, si possono avere intense contrazioni cloniche nella metà inferiore del corpo, e tale epilessia spinale si avvera anche nel morbo di Pott, nei tumori extramidollari ed in altre malattie del midollo stesso. Il Leyden p. e., tra le convulsioni cloniche di origine spinale, distingue quelle localizzate in alcuni determinati muscoli, o gruppi muscolari, da quelle generali, quali si hanno nel tetano. Le prime sarebbero riflesse per stimolo delle radici posteriori, e forse anche dei cordoni posteriori, le seconde si produrrebbero, sia nello stesso modo delle prime, sia per eccitazione diretta della sostanza grigia delle corna anteriori, determinata p. e. dal virus tetanico.

Ma dove l'accordo è perfetto è, che nelle malattie del midollo spinale si possono avere contrazioni fascicolari e fibrillari, ora ristrette ad alcuni singoli muscoli, ora molto estese. In alcuni casi sono così manifeste che tosto colpiscono l'attenzione, in altri si manifestano solo se il malato è rimasto qualche tempo spoglio, o se si striscia, o si fa un leggero massaggio dei muscoli. Generalmente esse non avvengono continuamente, ma ad intervalli più o meno irregolari; però, p. e. in un caso di poliomielite degli adulti, descritto dal Raymond, le scosse cloniche, che iniziarono la degenerazione delle fibre muscolari, raggiun-

sero una tenacia ed una estensione veramente eccezionale. E contrazioni fibrillari anche estese si osservano non raramente nella sclerosi laterale amiotrofica, nella atrofia muscolare spinale, nella siringomielia, nella sclerosi a placche, ecc. Che dunque si possano avere clonie e contrazioni fascicolari nelle malattie spinali non si può porre in dubbio, ed anche le esperienze del Turtschaninow lo stanno a provare.

Anzi, per quel che riguarda gli animali, si può dire che in essi per affezioni del midollo spinale si possono avere non solo contrazioni fascicolari e fibrillari, ma anche movimenti ritmici a carattere più complesso. Infatti il Legros e l'Onimus (104) dimostrarono che i movimenti coreiformi dei cani non cessano sopprimendo il cervello nè tagliando le radici spinali posteriori; ed il Quincke (105) in un cane coreico, avendo sezionata la metà destra del midollo spinale all'altezza della terzultima vertebra dorsale, vide le contrazioni cessare prima nell'arto posteriore destro poi da ambedue le parti: avendo però dopo quattro ore fatto il taglio del midollo, all'altezza della terza vertebra cervicale, osservò che nell'uscire dalla narcosi l'animale presentava prima tremore e poi di nuovo movimenti coreiformi negli arti anteriori ed in quello posteriore sinistro. Il Quincke spiega la temporanea cessazione dei movimenti dopo il primo taglio del midollo con un'azione inibitrice; e ritiene che la sede di dette contrazioni sia nel midollo, mentre il Vanlair (106), facendo notare che il clonismo dopo il taglio era più debole e meno frequente di prima ammette che la sede della corea dei cani sia tanto nel cervello quanto nel midollo spinale.

Quali caratteri differenziali distinguerebbero nell'uomo le mioclonie e miochimie spinali da quelle cerebrali? Il Brush (29) dice che gli spasmi di origine spinale sono generalmente simmetrici, colpiscono i muscoli irregolarmente, sono diminuiti od arrestati dai movimenti volontari, continuano nel sonno e si accompagnano ad esagerazione dei riflessi. Gli spasmi di origine cerebrale invece comincerebbero, o sarebbero più marcati alla faccia od alle braccia, sarebbero unilaterali, colpirebbero gruppi muscolari e non singoli muscoli sparsi, aumenterebbero nei movimenti volontari, cesserebbero nel sonno, ed i riflessi sarebbero normali.

Ora osservando le mioclonie dell' Unverricht, si vede come in esse si abbiano in parte i caratteri delle contrazioni spinali, in parte quelli delle cerebrali. Infatti le clonie in esse sono simmetriche, ma colpiscono quasi tutti i muscoli; ora diminuiscono o si arrestano sotto l' impero della volontà, e ora questo non ha influenza alcuna; cessano generalmente nel sonno, ma nell'acme della malattia possono continuare; prendono a preferenza le braccia, ma i muscoli del viso sono i meno colpiti; infine i riflessi generalmente sono normali, ma talora esagerati. Questi criteri adunque non bastano a risolvere la questione della sede della mioclonia epilettica.

I sostenitori della teoria cerebrale dicono che essa è provata dalla presenza dell'epilessia, dal fatto che le clonie talora si esagerano nelle eccitazioni psichiche, ed in vicinanza degli accessi epilettici, e dal fatto che contrazioni cloniche si possono avere in varie malattie del cervello e specialmente delle zone rolandiche.

Contro la teoria spinale starebbe la mancanza di atrofia, o di pseudoipertrofia dei muscoli, e la mancanza di lesioni spinali in casi di mioclonie non epilettiche.

Ora la presenza di attacchi epilettici, anche secondo noi, indica che la corteccia cerebrale partecipa al processo; ma ciò non equivale al dire che essa è l'unica sede. Autori degni di fede ammettono per l'epilessia un componente corticale ed uno basale; non potrebbe per la mioclonia epilettica ammettersi un componente cerebrale ed uno spinale? Chi infatti può dimostrare che le contrazioni fascicolari e fibrillari della paralisi progressiva e delle altre affezioni della zona rolandica, non dipendono da una alterazione determinata dall'eccitazione abnorme che per le vie piramidali viene arrecata alle cellule delle corna anteriori o dall'azione di quello stesso *virus* che fu la causa delle lesioni cerebrali? La mancanza della atrofia e della pseudoipertrofia muscolare nelle mioclonie nulla indica; chè colla stessa ragione potremmo meravigliarci che uno stimolo così lungo delle cellule corticali non conduca a fenomeni paralitici; e neanche la mancanza di lesioni grossolane del midollo spinale ha importanza, perchè in tali casi non dovremo attenderci che lesioni minime, e queste non mancarono mai.

Così nel primo dei casi del Murri (91), in cui si avevano clonie diffuse, ma prevalenti negli arti superiori, si riscontrò degenerazione secondaria di molte fibre piramidali; e l'aracnoide a livello del VI paio dei nervi dorsali presentava un'escrescenza ossea della grandezza superiore a quella d'una lenticchia, con punte acuminate rivolte verso il midollo. Le cellule gangliari delle corna anteriori e posteriori presentavano, nella regione lombare e cervicale, una certa quantità di pigmento, ed i vasi intramidollari un ispessimento della loro parete, con restringimento del lume vasale. Anche i vasi del bulbo e del ponte presentavano un lieve ispessimento della loro parete. Nel secondo caso si vedevano in tutto il midollo rare cellule delle corna grigie anteriori in preda ad atrofia semplice, ed in corrispondenza delle corna grigie anteriori, e nella commissura grigia, vasi sanguigni colla guaina perivascolare molto dilatata, ripiena di un essudato di aspetto come finamente granuloso. Esisteva poi un rilevante grado di iperplasia della nevroglia, che circondava tutto il canale centrale. Anche moltissime cellule dei nuclei d'origine dei varî nervi cerebrali apparivano raggrinzate, e col nucleo poco colorabile. Infine nel caso ultimamente pubblicato, ed in cui forse più che di mioclonia si sarebbe potuto, come dice il Murri (32) stesso, parlare di miochimia, si trovò un lievissimo grado di cromatolisi iniziale perinucleare in alcune cellule delle corna anteriori, talune delle quali erano ricche di pigmento. In questo caso *quasi* mancavano quei disordini nervosi che nei due malati precedenti eransi verificati; ma pure qualche sintomo clinico della pachi- e leptomeningo-encefalite cronica, che si trovò all'autopsia, esisteva. La scarsità delle alterazioni si può spiegare colla breve durata delle miochimie.

A noi ripugna di ammettere un'origine esclusivamente cerebrale in questo caso del Murri di contrazioni fibrillari e fascicolari diffuse. Esso ci rammenta piuttosto le clonie di quei cani che Turtschaninow avvelenò coll'acido fenico; e l'origine tossica trova il suo appoggio nel fatto che tutta la fenomenologia

si sviluppò precisamente in seguito a 60 frizioni mercuriali, fatte ognuna con gm. 6 di pomata mercuriale. Il sistema nervoso di questo infermo presentava certamente un grado di resistenza minima, sia per l'enorme deperimento generale, essendo il suo peso diminuito di kg. 25 in quattro mesi, sia per le lesioni meningee ed encefaliche già esistenti.

E del resto neanche la fisiologia ci ha mai dimostrato contrazioni cloniche di origine corticale che colpiscano fascetti di fibre o singole fibre muscolari, sebbene le esperienze in proposito non manchino.

Nulla adunque autorizza a ritenere che contrazioni singole di muscoli, che isolatamente non si contraggano sotto l'impero della volontà, e che contrazioni fascicolari e fibrillari siano di origine puramente cerebrale, per quanto esse si possano presentare anche nella mioclonia epilettica famigliare.

Ma dovremmo noi allora ammettere per tutte le varie forme di questa malattia solamente, un'origine cerebro-spinale, respingendo per esempio l'ipotesi del Biancone (97), il quale riguarda la miochimia come una forma abortiva di polinevrite, e quella di altri autori che ammettono contrazioni fascicolari e fibrillari anche nelle nevriti?

Per quel che riguarda la miochimia noi non possiamo dividere l'opinione del Biancone, perchè contro la nevrite deponeva nei suoi casi:

a) l'esagerazione dei riflessi tendinei;

b) la mancanza di atrofie e di reazioni degenerative;

c) la mancanza di disturbi delle varie specie di sensibilità nel mentre talora predominavano i fenomeni parestesici e dolorifici;

d) la mancanza di dolenzia alla compressione dei tronchi nervosi;

e) il fatto che il sintomo dolore e le parestesie mancavano in molti dei territorii, in cui pure le contrazioni fascicolari erano presenti.

Secondo noi anche nella miochimia predomina l'irritazione delle cellule motorie delle corna anteriori associata forse ad una alterazione anche delle cellule cerebrali, ed i dolori, che in essa si presentano, si possono spiegare ammettendo che l'irritazione si propaghi anche al neurone sensitivo, a meno che non si tratti di crampi dolorosi, in cui la spiegazione è molto ovvia. Naturalmente non si dovrà mai dimenticare che la miochimia può essere l'inizio od accompagnare varie malattie organiche del sistema nervoso, quali la poliomielite anteriore, la siringomielia, la isteria, la nevrastenia, l'atrofia muscolare progressiva, ecc.

Nulla adunque ci autorizza a pensare nella miochimia ad una forma, sia pure abortiva, di nevrite; che se anche si volesse dare il massimo peso alle parestesie ed ai fenomeni dolorifici, e si volesse pensare che tra mioclonia e miochimia passasse lo stesso rapporto che passa fra tic semplice del facciale e prosopalgia, non sarebbe ancora necessario ammettere una nevrite, poichè nella prosopalgia, per produrre le clonie, bastano fatti nevralgici, non associati cioè ad alterazione anatomica grossolana dei nervi. L'ipotesi però che nella miochimia si tratti di clonie riflesse è poco probabile, perchè le contrazioni fascicolari in essa sono diffuse anche a molti territorî in cui non esiste traccia di dolore. Discuteremo in seguito se si debba ammettere che i nervi sono sempre del tutto illesi nelle varie forme di mioclonie e di miochimie.

E quanto alle contrazioni fascicolari e fibrillari secondarie a nevriti, l'avvenire dirà se le cellule delle corna anteriori e dei nuclei dei nervi cranici sono in tali casi sane.

La questione certamente si semplificherebbe di molto, se si potesse ammettere che tutte queste forme morbose avessero un'origine tossica, che allora facilmente si comprenderebbe come contemporaneamente potessero esser presi molti territorî nervosi. Ma è ciò ammissibile?

Abbiamo già veduto come in alcuni casi di paramioclono essenziale la cosa sia evidente. Aggiungiamo ora come essa sia molto probabile nei casi di miochimia del Buber (103), in cui si trattava di intossicazione da piombo, ed in quello del Murri (32), in cui si presentò dopo una lunga ed energica cura mercuriale. Meno chiara è invece la cosa per quel che riguarda l'origine tossica od infettiva della mioclonia dell'Unverricht, e per chiarire questa questione ci occorre trattare prima di un'altra forma morbosa, da taluni ritenuta di natura infettiva, e cioè della

Corea del Dubini,

di cui diamo qui un breve quadro clinico, essendo essa poco nota, e spesso confusa con altri stati morbosi. Questa malattia, sulla quale abbiamo le belle memorie del Dubini (107), del Pignacca (108), del Tommasi (109), del Trua (110), dello Stefanini (111), del Cavagnis (112), del Grocco (113), dell'Orsi (114), e di altri, si presenta come malattia endemica, in cui talora manca ogni causa occasionale, sebbene generalmente essa sia determinata da uno spavento o da patemi di animo.

Particolarmente disposte sono le giovani fra i 7 e 20 anni; ma talora la malattia colpisce uomini di età matura, donne gravide, puerpere lattanti, o donne dopo l'età climaterica. Come cause predisponenti si hanno l'ipertrofia di cuore, la elmintiasi, il disordine delle mestruazioni, ecc. (Trua).

In alcuni precedono e durano per alcuni giorni dolori al capo, alla nuca, o lungo il rachide; in altri tali dolori mancano. Talora si ha un malessere vago, insonnia, inquietudine, palpitazione di cuore, globo isterico, dismenorrea, illusioni od allucinazioni (Trua).

Nei primi giorni si ha apiressia e buon appetito; ma ben presto si presenta la febbre, la quale assume un andamento tifoideo, con stupore e stato veramente tifoso (Trua). La lingua, in principio, presenta talora le papille rosee ipertrofiche, talora è bianca; ma alle volte ha aspetto normale. In seguito è tumida e morsicata. Si ha forte salivazione, il ventre è molle, ma indolente, raro è il meteorismo e raro pure il gorgoglio ileo-cecale. L'appetito si va estinguendo, si ha frequentemente emissione di lombrici; ma, anche in chi non li ha, il male non è meno violento, nè la malattia migliora dopo la loro emissione.

Vi è tumore di milza.

Le orine sono cariche, talora vi è albuminuria, in qualche raro caso peptonuria (Grocco). Fin da principio si hanno scosse muscolari succedentisi ad intervalli talora brevissimi, sempre identiche a loro stesse, quasi fossero prodotte da ripetute scariche elettriche, le quali, preso dapprima un dito, un arto, o una

metà della faccia, si estendono in brevi giorni, ma talora solo dopo un mese, a tutta la metà corrispondente del corpo (Dubini). Talora si iniziano nei muscoli motori dell'occhio, delle palpebre, di tutta una metà della faccia o della lingua, nel qual caso posson produrre balbuzie. I muscoli, che una volta entrano nella sfera di attività morbosa, continueranno a palpitare sotto le stesse contrazioni durante tutto il male. Talora è preso anche il diaframma. In qualche caso il sussulto colpisce per 1-2 giorni un lato; ma poi si fissa stabilmente al lato opposto. Talora la corea prima è universale, poi diviene unilaterale, in altri si ha il fatto opposto. Le scosse talora continuano nel sonno; ma altre volte si sospendono, o si presentano solo quando il malato sonnecchia. Esse hanno effetto locomotorio. Talora, oltre alle più o meno estese contrazioni ritmiche, ed oltre ai sussulti tendinei, si hanno tremori e movimenti coreiformi. Gli spasmi muscolari unilaterali, in generale, sono sincroni, mentre quelli bilaterali si succedono a brevissima distanza dall'uno e dall'altro lato (Grocco). Talora si hanno disturbi della loquela, per spasmi e paralisi dell'ipoglosso, che si presentano o precocemente o solo in seguito: talora però i malati non rispondono per disattenzione, e tal altra impuntano solo nel cominciar le parole, mentre poi non vi è disartria (Grocco).

Oltre a queste scosse elettriche, che diremo continue, si hanno, 2-3 e anche più volte nelle 24 ore, degli accessi convulsivi, in cui le scosse muscolari sono identiche a quelle continue, ma di molto maggior violenza, e si associano a tachicardia, sudore profuso, sopore transitorio o perdita totale di coscienza. Questi accessi convulsivi, in generale, sono limitati al lato affetto, verso cui si rivolgono il capo, i bulbi oculari ed anche la lingua, la quale è in preda anche essa a violenti scosse. Ad essi partecipano anche gli sternocleido-mastoidei, e gli altri muscoli cervicali e dorsali: invece i muscoli del lato sano sono contratti. Se però le contrazioni elettriche si iniziano in questo, e poi passano all'altro lato, allora le convulsioni sono bilaterali; altre volte anche gli accessi convulsivi per 2-3 giorni colpiscono un lato, ma poi passano all'altro e qui si mantengono fino alla morte. Talora, senza causa apprezzabile, le scosse convulsive si fanno generali. Durante l'accesso, la cute di tutto il braccio affetto è iperestesica, ed al minimo tocco si esagerano le scosse. La durata degli accessi è di 1-2 minuti, e dopo di essi il malato è affranto e spesso piange. Talora l'accesso viene frenato comprimendo l'arto, in cui esso s'inizia (Trua). Cessato l'accesso, spesso per qualche tempo la sensibilità cutanea è più o meno abolita dal lato che fu sede delle convulsioni, ed incerta e torpida è anche, nei primi giorni, la motilità volontaria in questa parte, la quale, col ripetersi continuo degli accessi, può divenire veramente paralitica (Trua). La paralisi in questo caso dura più o meno, a seconda del tornare degli accessi; e se le scosse cessano per qualche giorno, la motilità può ritornare.

Talora si nota che i muscoli, mentre non obbediscono più alla volontà, vengono poi usati per movimenti abituali semiincoscienti (Trua).

Si possono avere contratture precoci e tardive permanenti; ma, oltre a queste, esistono contratture accessionali ed accessionali esacerbazioni di esse, che durano minuti ed ore (Grocco).

Nei muscoli paralitici, la eccitabilità faradica non è costantemente difettosa, tanto che l'esame elettrico non ha valore assoluto per la diagnosi; la eccitabilità galvanica può essere aumentata; ma talora si ha reazione degenerativa (Grocco).

I riflessi tendinei, se predominano i fatti cerebrali, sono esagerati; se vi sono atrofie sono indeboliti.

Gli accessi convulsivi talora mancano; altre volte invece questi esistono, e manca invece il guizzo ritmico muscolare.

Nell'ulteriore andamento, le scosse si fanno sempre più frequenti, non raramente il malato si lagna di formicolio e di dolori contusivi negli arti affetti, specie nella spalla, cubito e mano; poi si ha stupidità, il polso diviene celere e piccolo, le scosse si fanno più deboli, ed alla fine cessano del tutto, l'ammalato diviene comatoso, la faccia si fa livida, la respirazione rantolosa, si ha sudore, l'occhio si affossa, la vista spesso si offusca, la cornea talora si ulcera e sopravviene la morte.

Raramente si ha iscuria e stipsi, più frequente è la perdita di feci e di orine.

La malattia dura da 1 a 5 mesi.

Talora si hanno remittenze; ma poi i malati tosto ricadono. Generalmente si finisce colla morte; nei rarissimi casi felici, il decorso si protrae per diversi mesi, sia per il lento decrescere del male, sia per la lunga convalescenza.

I vari rimedi usati si mostrarono tutti inefficaci a combattere la malattia.

All'autopsia, in generale, non si ha che leggiera congestione venosa della pia e talora iperemia cerebrale ed aumento del liquido cefalo-rachidiano, altre volte anemia cerebrale. In alcuni casi si ebbe leptomeningite o pachimeningite cronica cerebrale e spinale. Solo in rarissimi casi si riscontrarono rammollimenti nel centro degli emisferi e nel talamo.

Generalmente si ha congestione nella parte posteriore dei polmoni, talora con tubercoli. Il miocardio è flaccido; talora esiste ipertrofia di cuore, con graduato ispessimento delle valvole, massime di quelle auricolo-ventricolari (Trua). La polpa splenica è di colore rosso vinoso semiliquida; il volume della milza è aumentato. I reni sono iperemici. Nell'intestino talora si hanno ulcerazioni, pare tubercolari; più spesso i follicoli e le placche del Peyer sono tumefatte, ma non ulcerate. Quasi costantemente si trovano nell'intestino molti lombrici.

Il fegato è rammollito, un po' aumentato di volume, con degenerazione grassa.

Nei nervi periferici si ebbe talora avanzata degenerazione e nelle fibre muscolari vario grado di degenerazione grassa (Stefanini); in altri casi però i nervi periferici ed i muscoli non presentarono degenerazione di sorta (Cavagnis).

Le culture fatte dalla milza restarono sterili [Bonardi (115)].

Questa forma morbosa ha di comune colle mioclonie dell'Unverricht: l'inizio brusco, che in ambedue può esser dato da uno spavento; la distribuzione e la forma delle contrazioni muscolari, che anche qui ricorda quelle elettriche; il

fatto che esse spesso cessano, ma talora continuano nel sonno, e che oltre a più o meno estese contrazioni ritmiche, con effetto locomotorio, si hanno sussulti tendinei, tremori e movimenti coreiformi. Anche qui spesso è preso il diaframma, ed i disturbi della loquela sono dovuti agli spasmi muscolari; anche qui si hanno convulsioni epilettiformi, in cui le scosse muscolari non sono che l'esagerazione di quelle suddescritte; ma in cui si ha perdita di coscienza e morso della lingua. Anche in questa forma morbosa fu notata l'esagerazione dei riflessi tendinei; l'accesso convulsivo, in qualche caso del Trua, poteva esser troncato legando le estremità; ed in due casi di mioclonie dell'Unverricht, ciò accadeva se il malato all'inizio di esso si metteva in piedi, o se era tenuto fermo sul letto.

I caratteri che generalmente si danno come differenziali tra le due malattie sono:

1° che la corea del Dubini non è famigliare ma endemica;

2° che colpisce anche persone avanzate in età, sebbene prediliga le giovani fra i 7-20 anni;

3° che presenta i prodromi di una malattia infettiva, e poi febbre, tumore di milza, albuminuria, peptonuria, lumbricosi;

4° che il decorso è acuto, quasi sempre mortale, e che nei casi in cui avvenne la guarigione, essa fu completa;

5° che le scosse elettriche in generale prendono solo una metà del corpo, e gli accessi di convulsioni epilettiformi accompagnano i guizzi muscolari, ma non li precedono di anni come nelle mioclonie;

6° che, cessato l'accesso, si ha spesso paresi e ipoestesia nelle parti affette.

La corea del Dubini e la mioclonia dell'Unverricht non sembrano dunque identiche; ciò che però occorre discutere è se esse siano, l'una la forma acuta, l'altra la forma cronica di uno stato morboso analogo. Poichè se noi spingiamo più in là il raffronto fra esse, naturalmente escludendo i casi di meningiti croniche sifilitiche e di altre malattie organiche del cervello con epilessia jacksoniana, che furono quà e là descritti come corea del Dubini, noi vediamo che le differenze fra le due malattie non sono così spiccate come a prima vista potrebbe sembrare. Infatti, per quel che riguarda l'endemia, noi facciamo notare che ambedue i nostri infermi di mioclonia epilettica, ed un'altro che fu osservato questo anno nella clinica medica, provenivano dalla provincia di Aquila, che i tre malati del Verga e Gonzales erano lombardi e che l'inferma del Krewer era nata a Sestorezk presso Pietroburgo, il malato del Bechterew a Nowgord (vicino a Pietroburgo) e gli otto dell'Unverricht nella Livonia, regione anch'essa vicina a Pietroburgo; ossia 10 casi, appartenenti a 4 diverse famiglie, provenivano tutti da una ristretta regione della Russia. Anche i quattro malati del Koshewnikow erano Russi, ma disgraziatamente non è detto di quale regione, come neanche nei casi del Seppilli, del Lugaro e del Lundborg è indicato il luogo di nascita e di dimora abituale. Adunque anche le mioclonie dell'Unverricht possono assumere carattere endemico ed il trovarne dei casi sporadici nulla indica, poichè essi furono osservati anche nella corea del Dubini dal Ferro (nel Friuli) e dal Bonardi (nel Lucchese).

Nè qui si arrestano le analogie fra le due malattie; poichè anche nelle mioclonie epilettiche si può avere il contemporaneo inizio delle convulsioni e delle clonie, e queste possono essere prevalenti da un lato. Inoltre anche in esse si osservò albuminuria (in un caso dell'Unverricht ed in uno dei nostri), e persino peptonuria (in un altro caso dell'Unverricht) ed elmintiasi; sebbene anche qui l'emissione dei lombrici, non abbia avuto influenza sull'andamento della malattia. In molti casi di mioclonie, ed anche nei nostri, troviamo menzionata una certa debolezza muscolare, in qualcuno degli arti, specie nelle braccia; e d'altra parte giova notare che la paralisi, nella malattia del Dubini, non doveva essere grave, dal momento che nei movimenti semicoscienti gli arti venivano ancora adoperati Se poi riguardiamo l'anatomia patologica, vediamo che nel nostro caso di mioclonia si trovò solo iperemia della sostanza cerebrale, ed in quelli del Bresler si trovò, in uno aderenze della pia ai lobi frontali, ventricoli non dilatati e compattezza della sostanza cerebrale, nell'altro intorbidamento della medesima in corrispondenza delle circonvuluzioni centrali, compattezza della sostanza cerebrale, e dilatazione dei ventricoli cerebrali. Inoltre in ambedue si ebbe degenerazione grassa del cuore, in uno associata ad ispessimento del bordo della mitrale, degenerazione grassa del fegato e dei reni.

Uno dei malati del Bresler morì per polmonite ipostatica, e forse l'intestino non fu esaminato; ma nell'altro, che morì per paralisi cerebrale, si trovarono le glandole mesenteriche tumefatte, e nel tenue si videro delle cicatrici piccole oscure, ed un'ulcerazione quasi guarita. In quest'ultimo caso la milza era un po' ingrossata ed alquanto dura. Il Bresler le interpreta come lesioni tifose; ma la compattezza della milza e la presenza di cicatrici può far dubitare di questa diagnosi.

Con ciò non vogliamo certo dire che queste lesioni si debbano interpretare come identiche a quelle trovate nella malattia del Dubini; ma ci piace mettere in rilievo questo reperto, affinchè nei casi futuri l'attenzione venga rivolta un po' più allo stato degli organi addominali, specialmente della milza e dell'intestino.

Ed a proposito del tumore di milza e della febbre diremo, che nel caso di mioclonia illustrato nella nostra osservazione X ogni tanto si avevano disturbi intestinali associati ad elevazioni leggere di temperatura, che un giorno raggiunsero tale intensità da farci pensare ad una forma tifoide.

Si aveva infatti febbre a tipo continuo (38°-39°), accompagnata talora da brividi di freddo, lingua impaniata, cefalea, diarrea, gorgoglio ileo cecale, leggero meteorismo, tumore di milza. La febbre a tipo continuo durò 10 giorni, e durante questo tempo le scosse si fecero molto più intense. La febbre cessò solo quando scomparvero i disturbi gastro-intestinali. La reazione del Vidal fu negativa. Che l'aumento nell'intensità delle contrazioni cloniche non fosse dovuto alla febbre, è dimostrato dal fatto che in due malati dell'Unverricht, durante alcuni accessi febbrili da influenza, le scosse non aumentarono, e che nei nostri infermi qualunque disturbo intestinale esercitava una mala influenza sulle clonie. Siccome in quel tempo la nostra malata prendeva 6 gr. di bromuro al giorno,

non possiamo escludere che la febbre ed i disturbi intestinali non potessero dipendere dal rimedio somministrato, sebbene il tumore di milza parrebbe escluderlo. Così pure giova ricordare che anche in ogni epilettico i disturbi gastro-intestinali aggravano le condizioni della malattia, ma che ciò nonostante non tutti sono d'accordo sull'origine tossica delle convulsioni epilettiche, e tanto meno sull'origine intestinale delle tossine che le produrrebbero.

Come ben si vede, le analogie tra la corea del Dubini e la mioclonia famigliare epilettica sono maggiori di quello che a prima vista potrebbe parere, e noi non crediamo di poter in modo assoluto escludere che tra le due non esista anche un certo nesso etiologico.

A vero dire il carattere famigliare della mioclonia dell'Unverricht, ed il fatto che talora nella corea del Dubini si ha una guarigione completa, non depongono molto in favore di questa unità nosografica; ma qui giova osservare che il carattere famigliare non esclude la natura infettiva, prova ne siano la tubercolosi, il cancro, ecc., e che l'esito differente si osserva in molte altre malattie a seconda che esse assumono un andamento acuto o cronico. Ciò invece che ravvicina vieppiù le due forme morbose, è il fatto che anche per la corea del Dubini, mentre alcuni avevano posto la sede della malattia nei nervi periferici, altri nel midollo spinale, altri nel cervello, il Grocco invece dimostrò doversi ammettere una sede non unica.

Egli infatti mise in evidenza come, nella corea del Dubini, non potesse porsi in dubbio una localizzazione cerebrale in quanto in essa si aveva stupore, cefalea, vertigine, delirio, alterata affettività, attacchi epilettiformi parziali o generali con o senza febbre, mancanza di rachialgia e talora integrità della reazione elettro-muscolare là dove esistevano spasmi ritmici e paralisi. Anche il diffondersi degli spasmi in modo non simmetrico, il succedere della paralisi agli spasmi ed agli accessi epilettiformi, la disfasia e la mancanza di disturbi della sensibilità, sono sintomi cerebrali. Ma d'altra parte l'atrofia e la reazione degenerativa, che talora si presenta, fanno sì che, oltre alla lesione cerebrale, sia necessario ammettere talora anche una sede nel midollo o nei nervi periferici. L'anatomia patologica, che talora rilevò lesioni cerebrali associate ad alterazioni nel midollo o nei nervi mentre altre volte non fece scorgere alterazione alcuna del sistema nervoso, viene in appoggio a questa teoria del Grocco, e sopratutto rende probabile la natura infettiva della corea del Dubini. Ammettendo infatti che le tossine si localizzino ora più in una parte, ora più nell'altra, si spiegano tutte le diversità che si possono avere nel quadro clinico.

Naturalmente nello studio di queste malattie è necessario attenersi esclusivamente alle forme pure, perchè tanto la mioclonia epilettica, quanto la corea del Dubini potrebbero essere mentite da altri stati morbosi. Abbiamo già ricordato un nostro caso di mioclonia epilettica di natura isterica; rammentiamo ora come il Bastianelli ed il Bignami (116) abbiano descritto nella malaria una sindrome speciale simile a quella della corea del Dubini. Se si volesse dare troppo peso a questi casi si cadrebbe probabilmente in gravi errori d'interpretazione.

Le conclusioni che si possono trarre dal presente studio, sono le seguenti:

I. La mioclonia di per sè non è che un sintomo, e non una forma nosografica ben definita.

II. Essa può presentarsi nelle più svariate forme morbose, sia come contrazioni cloniche di gruppi muscolari, o di singoli muscoli, sia come contrazioni fascicolari e fibrillari.

III. Dei casi pubblicati dai vari autori col nome di paramioclono molteplice alcuni appartengono alla corea, altri alla *maladie des tics convulsifs*, altri all'isteria, altri agli spasmi ritmici, probabilmente anch'essi di natura isterica, altri alla nevrastenia, altri a malattie varie dell'asse cerebro-spinale, quali lesioni della zona rolandica, atrofia muscolare spinale, poliomielite cronica, siringomielia, ecc.; altri infine a diverse psicosi.

Solo pochi casi non si possono far rientrare in forme morbose già note; ma, siccome in essi non v'è perfetta uniformità si sintomi, di cause, ecc., così noi dubitiamo che se ne possa fare una forma nosografica a sè col titolo di paramioclono essenziale. Parecchi di questi casi si presentano in seguito a malattie infettive (malaria, difterite e tifo) e probabilmente sono fenomeni tossici, come sono di natura tossica le mioclonie che si possono osservare nell'uremia e nelle intossicazioni da mercurio e da piombo.

IV. La miochimia non è che una forma particolare di mioclonia, e spesso è sintomatica di altre malattie.

V. Anche nell'epilessia si possono avere delle mioclonie in varie parti del corpo; però esiste una forma di mioclonia famigliare con accessi epilettiformi, la quale, presentandosi sempre con una etiologia, un decorso, una sintomatologia, ecc., costanti, merita un posto speciale nella patologia nervosa. Essa con facilità si distingue dalla corea, dalla *maladie des tics*, dalla paralisi progressiva, dalla corea di Henoch-Bergeron, e dal così detto paramioclono essenziale del Friedreich.

Solo l'isteria pare possa talora simulare questa forma morbosa, la quale non appartiene alle forme isteriche pure; ma è dubbio che sia, almeno in qualche caso, di natura istero-epilettica.

VI. La sede della mioclonia famigliare epilettica si deve porre non solo nel cervello, ma in tutto l'asse cerebro-spinale.

VII. La mioclonia famigliare epilettica, per quanto simile nella sintomatologia, non è identica alla corea del Dubini; ma potrebbe darsi che tra l'una e l'altra esistesse un certo nesso, in quanto probabilmente ambedue sono di natura tossica od infettiva, ambedue possono presentarsi in modo endemico, e l'agente morboso colpisce in ambedue, in modo analogo, le stesse parti del sistema nervoso.

Roma, settembre 1900

BIBLIOGRAFIA.

1. FRIEDREICH. *Paramyoklonus multiplex.* Virchow's Archiv, 1881, vol. LXXXVI, p. 421.
2. SCHULTZE. *Ueber den Paramyoclonus multiplex (Friedreich).* Neurol. Centralbl., 1886, n. 16.
3. REMAK. *Myoclonus multiplex.* Archiv f. Psychiatrie, 1884, vol. XV, p. 853.
4. POPOW. *Medicinische Beilage,* zum « Morskos Sbornik », 1886.
5. RUBINO. *Contribuzione clinica allo studio dell'atetosi e del paramioclono molteplice.* Riforma medica, 1887, n. 256.
6. SEELIGMÜLLER. *Ueber Myoclonie (Paramyoclonus multiplex).* Deutsche med. Wochenschrift, 1887, n. 52.
7. MARINA. *Ueber Paramyoclonus multiplex u. idiopathische Muskelkrämpfe.* Archiv f. Psychiatrie, 1888, vol. XIX, p. 684, e Rivista sperimentale di freniatria, 1888, p. 40.
8. FALDELLA. *Paramyoclonus multiplex.* Rivista sperimentale di freniatria, 1888, p. 193.
9. MÖBIUS. *Die Myoclonie.* Schmidt's Jahrbücher, 1888, vol. 232, p. 107 (Rivista critica).
10. BECHTEREW. *Paramyoclonus multiplex.* Archiv f. Pscyhiatrie, 1888, vol. XIX, p. 88.
11. ZIEHEN. *Ueber Myoclonus u. Myoclonie.* Archiv f. Psychiatrie, 1888, vol. XIX, p. 471.
12. STRÜMPELL. *Ueber Myoclonie.* Neurol. Centralbl., 1888, p. 167 (Rivista critica).
13. UNVERRICHT. *Die Myoclonie.* Leipzig u. Wien, 1891.
14. MASSOLONGO. *Corea elettrica di origine gastrica.* Riforma medica, 1892, III, p. 471.
15. WEISS. *Ueber Myoclonie.* Wiener Klinik, 1893, fasc. 3.
16. BREGMAN. *Zur Casuistik d. Paramyoclonus multiplex.* Archiv f. Psychiatrie, 1895, volume XXVII, p. 588.
17. UNVERRICHT. *Ueber familiäre Myoclonie.* Deut. Zeitschr. f. Nervenheilk., 1895, vol. VII.
18. BRESLER. *Ueber Spinalepilepsie.* Neurol. Centralbl., 1896, p. 1015.
19. RAYMOND. *Clinique des maladies du système nerveux.* Paris, 1896, vol. I.
20. LUGARO. *Sulla mioclonia.* Rivista di patologia nervosa e mentale, 1896, p. 389.
21. BÖTTINGER. *Zum Wesen der Myoclonie.* Berliner klin. Woch., 1896, p. 142.
22. KREWER. *Ein Fall von Paramyoclonus multiplex.* Deut. Zeitschr. f. Nervenheilkunde, 1897, vol. IX, p. 62.
23. BECHTEREW. *Ueber Epilepsia choreica.* Deut. Zeitschr. f. Nervenheilk., 1898, vol. XII, p. 266.
24. SCHULTZE. *Ueber Poly-Para- u. Monoclonien u. ihre Beziehungen z. Chorea.* Deut. Zeitsch. f. Nervenheilk., 1898, vol. XIII.
25. OPPENHEIM. *Lehrbuch d. Nervenkrankheiten.* Berlin, 1898.
26. WOLLENBERG. *Paramyoclonus multiplex,* in NOTHNAGEL'S Spec. Pathol. u. Ther., volume XII, parte II.
27. STRÜMPELL. *Lehrbuch d. spec. Phathol. u. Therapie.* Leipzig, 1899.
28. JOLLY. *Paramyoclonus multiplex* in EBSTEIN u. SCHWALBE, Handbuch d. prakt. Medicin, 1900, vol. IV.
29. BRUSH. *The nature of paramyoclonus multiplex.* American Journal of med. Science, 1899, dicembre.
30. RISIEN RUSSEL. *Allbutt's System of Medicine.* 1899, vol. VII, pag. 888.
31. RAYMOND. *Clinique des maladies du système nerveux.* Paris, 1900, p. 467.
32. MURRI. *Del paramioclono molteplice.* Rivista critica di clinica medica, 1900, p. 417.
33. LÖWENFELD. *Ein weiterer Fall von Paramyoclonus.* Bayerisches Intelligenzblatt, 1883.
34. EWALD. *Ueber Chorea.* Berliner klin. Woch., 1883, n. 51.
35. SILVESTRINI. *Spasmo clonico diffuso simmetrico d'origine spinale.* La medicina contemp., 1884, p. 83.
36. SEELIGMÜLLER. *Ein Fall von Paramyoclonus multiplex.* Deut. med. Woch., 1886, n. 24.
37. BENNET. *Case in which attacks of intermittent tonic muscular spasms, etc.,* Brain., 1885, vol. VII, p. 492.
38. TESTI. *Sopra un caso singolarissimo di spasmo muscolare diffuso.* Giornale di neuropatol., 1886, p. 182.
39. SILVESTRINI. *Un nuovo caso di myoclonus multiplex.* La medicina contemporanea, 1886, p. 249.
40. MARIE. *Paramyoclonus multiplex.* Progrès méd., 1886, p. 152.
41. BRIGNONE. *Paramyoclonus multiplex.* Riforma medica, 1886, p. 1155.
42. LEMBO. *Paraclonus multiplex di Friedreich.* Giornale di neuropatol., 1887, p. 261.
43. FRANCOTTE. *Cas de paramyoclonus multiplex.* Observations neuropathol. Liège, 1887.
44. VENTURI. *Un altro caso di paramioclono multiplo di Friedreich.* Giornale di neuropatol., 1887, p. 93.

45. Spitzka. *On Paramyoclonus multiplex*. The journal of nervous a. mental disease, 1887, p. 626.
46. Silvestrini. *Nuovo caso di mioclonus multiplex*. Ateneo parmense, 1887, p. 159.
47. Homen. *Un cas de paramyoclonus multiplex*. Archives de neurologie, 1887, vol. XIII.
48. Kowalewski. *Paramyoclonus multiplex*. Archivio ital. per le malattie nervose, 1887, p. 288.
49. Allen Starr. *Paramyoclonus multiplex, with report of a case*. Journal of nervous a. mental disease, 1887, vol. XIV.
50. Rybalkin. *Ein Fall von Paramyoclonus multiplex*. Sitzungs-protocolle d. psych. Gesellsch. z. St.-Petersburg, 1887.
51. Feletti. *Un caso di paramioclono fibrillare multiplo*. Bullettino delle scienze mediche, 1887, p. 200.
52. Moretti. *Del paramioclono molteplice*. Rivista clinica di Bologna, 1888, p. 413.
53. Kny. *Ueber ein dem Paramyoclonus multiplex nahestehendes Krankheitsbild*. Archiv Psych., 1888, vol. XIX, p. 577.
54. Frank R. Fry. *A case of paramyoclonus multiplex*. Journal of nervous a. mental disease, 1888.
55. Minkowski. *Ueber einen Fall von Hemimyoclonus*. Naunyn's Mittheil. aus d. med. Klinik z. Königsberg, 1888.
56. Lemoine et Lemaire. *Etude clinique et séméïologique du paramyoclonus multiplex*. Revue de médecine, 1889.
57. Mossdorf. *Ein Fall von Paramyoclonus multiplex*. Jahresbericht d. Gesellsch. f. Natur-u. Heilkunde in Dresden. Sitzungs-protocolle, 1889-1890.
58. Melotti. *Mioclonie ritmiche (paramyoclonus multiplex) nevrasteniche*. Gazzetta degli ospedali, 1891, p. 12.
59. Chauffard. *Hemiparamyoclonus réflexe d'origine arthropathique*. Semaine médicale, 1890, n. 12.
60. Peiper. *Ueber Myoklonie*. Deut. med. Wochenschrift, 1890, p. 399.
61. Bulay. *Un cas de paramyoclonus multiplex*. Gazette des hôpitaux, 1891, n. 50.
62. Goldflam. *Zwei Fälle von Myoclonus multiplex*. Neurol. Centralbl., 1892, p. 97.
63. Hoch. *Ein Fall von Hämatom der Dura-mater*. Neurol. Centralbl., 1892, p. 762.
64. Lemoine. *Note sur un cas de paramyoclonus multiplex*. Revue de médecine, 1892, p. 882.
65. Tambroni e Pieraccini. *Un caso di paramioclono multiplo e atrofia muscol. progressiva*. Annali di nevrologia, 1892, p. 99.
66. Gucci. *Paramioclono multiplo ereditario*. Rivista sperim. di freniatria, 1892, p. 514.
67. Krafft Ebing. *Ein Fall von Paramyoclonus multiplex*. Wiener klin. Wochenschr, 1892, n. 47.
68. Feinberg. *Zur Casuistik d. Paramyoclonus multiplex*. Zeitschr. f. klin. Med., 1893, p. 431.
69 Erb. *Myoklonie*, Münch. med. Woch., 1894, p. 544.
70. Schetalow. *Ein Fall von Paramyoclonus multiplex*. Münch. med. Wochenschrift, 1895, p. 696.
71. Koshewnikow. *Eine besondere Form von corticaler Epilepsie*. Rif. in Neurol. Centralbl., 1895, p. 47.
72. Placzek. *Ein Fall von Paramyoclonus multiplex*. Berliner klin. Woch., 1895, p. 1101.
73. Seppilli. *Un caso di mioclonia famigliare associato all'epilessia*. Rivista sperim. di freniatria, 1895, p. 326.
74. Hösslin. *Ein Fall von Myoclonie*. Münch. med. Wochenschrift, 1896, p. 271.
75. Stembo. *Ein Fall von sog. Paramyoclonus mit Zwangserscheinungen*. Berl. klin. Woch., 1896, p. 983.
76. Hoffmann. *Paramyoclonus multiplex auf hysterischer Basis*. Deut. med. Woch., 1896. Vereins Beilage, p. 36.
77. Söldner. *Ein Fall von Myoclonie*. Rifer. in Neurol. Centralbl., 1896, p. 612.
78. Ferrannini. *Forma nosografica poco comune di mioclono*. Riforma medica, 1897, vol. IV, p. 771.
79. D'Allocco. *Parecchi casi di mioclonia la maggior parte famigliari*. Riforma medica, 1897, vol. I, p. 223.
80. Schütte. *Ein Fall von Paramyoclonus multiplex, etc*. Neurol. Centralbl., 1897, p. 11.
81. Mazzuchetti e Gilardoni. *Acinesia algera con astasia, abasia e mioclonia*. La clinica med. ital., 1898, p. 174.
82. Garnier et Santenoise. *Un cas de paramyoclonus multiplex associé à l'épilepsie*. Annales médico-psychologiques, 1898, vol. I, p. 393.
83. Gaupp. *Ueber Myoklonie*. Inaugural Dissert., Tübingen, 1898.
84. Lundborg. *Om Paramyoclonus multiplex*, etc. Hygiea, 1899, p. 1-69, rif. in Revue neurol., 1899, p. 374.

85. VERGA e GONZALES. *Epilessia con mioclonia.* Annali di nevrologia, 1899, vol. XVII, fasc. VI.
86. FEINDEL et FROUSSARD. *Dégénérescence et stigmates mentaux, myoclonie épisodique.* Revue neurologique, 1899, p. 46.
87. SEPPILLI. *Mioclonia ed epilessia.* Lavori pubblicati per il XXV anno d'insegnamento del prof. Luciani. Roma, 1900.
88. GILLES DE LA TOURETTE. *Maladie des tics.* Semaine médicale, 1899, n. 20.
89. GUINON. *Sur la maladie des tics convulsifs.* Revue de médecine, 1886, p. 50.
90. GALVAGNI. *Sugli spasmi ritmici localizzati.* Rivista clinica di Bologna, 1880, p. 1.
91. MURRI. *Policlonie e coree.* Il « Policlinico », 1899, p. 481.
92. WESTPHAL. *Ueber ein Symptom der fleckweisen grauen Degeneration.* Berlin. klin. Woch. 1878, p. 402.
93. REMAK. Berl. klin. Wochenschrift, 1878, p. 307.
94. BRIGHT. *A practical treatise on urinary a. renal disease.* London, 1876.
95. LECORCHÉ et TALAMON. *Etudes médicales.* Paris, 1881.
96. GUIZZETTI. *Spasmi clonici uremici che simulano quelli del paramioclono.* Lo « Sperimentale », 1891.
97. BIANCONE. *Contributo clinico allo studio della miokimia.* Rivista sperim. di freniatria, 1898, vol. XXIV.
98. SCHULTZE. *Beiträge z. Muskelpathologie. Ueber Myokimie.* Deut. Zeitschr. f. Nervenheilk., 1894, vol. VI.
99. BASTIANELLI. *Sopra un tipo di mioclonia fibrillare.* Rivista di psicologia, psichiatria e neuropatologia, 1897, vol I.
100. HOFFMANN. *Ueber Chorea chronica progressiva.* Virchow's Archiv, 1888, vol. CXI, p. 513
101. ALTHAUS. *Chorea mit Epilepsie gepaart.* Archiv f. Psychiatrie, 1880, vol. X.
102. TURTSCHANINOW. *Experim. Studien über den Ursprungsort einiger klinisch wichtiger toxischer Krampfformen.* Archiv f. exper. Path. u. Pharmak., 1894, vol. XXXIV.
103. BUBER. *Myokymie an einem Falle von Bleilähmung.* Neurol. Centralblatt, 1897, p. 684.
104. LEGROS et ONIMUS. *Recherches sur les mouvements choréiformes du chien.* C. R. de l'Académie de France, 1870, vol. LXX, p. 1046.
105. QUINCKE. *Ueber sogen. Chorea beim Hund.* Archiv f. exper. Path. u. Pharmak., 1885, vol XIX, p. 370.
106. VANLAIR. *Des myoclonies rythmiques.* Revue de médecine, 1889, p. 1.
107. DUBINI. *Corea elettrica.* Annali universali di medicina, 1846, vol. CXVII, p. 5.
108. PIGNACCA. *Della corea elettrica osservata in Pavia nell'ospedale e nella clinica medica dall'anno 1848 al 1854.* Pavia, 1855.
109. TOMMASI. *Rendiconto della Clinica medica di Pavia.* Il Morgagni, 1864, p. 199.
110. TRUA. *Del tifo cerebrale convulsivo.* Annali universali di medicina, 1853, vol. CXLV, pag. 5.
111. STEFANINI. *Contribuzione all'anatomia patologica della così detta corea elettrica.* Annali univ. di medicina, 1875, vol. CCXXXI, p. 201, e 1880, vol. CCLIII, p. 493.
112. CAVAGNIS. *Sulla così detta corea elettrica.* Annali universali di medicina, 1878, volume CCXLIII, p. 150, e CCXLV, p. 149.
113. GROCCO. *Studi e considerazioni sulla corea elettrica o malattia di Dubini.* Annali univ. di medicina, 1884, vol. CCLXIX, p. 429.
114. ORSI. *Lezioni di patologia e terapia.* Pavia, 1886.
115. BONARDI. *Un cas de chorée électrique.* Revue neurologique, 1898, p. 270.
116. BASTIANELLI e BIGNAMI. *Studi sulla infezione malarica.* Atti della R. Accademia medica di Roma, 1893-94, p. 221.

II.

ISTITUTO D'ANATOMIA PATOLOGICA DELLA R. UNIVERSITÀ DI PARMA

Sulla biologia del bacillo del tifo nel corpo umano.

RICERCHE

del dott. PIETRO GUIZZETTI, professore incaricato dell'insegnamento

Abbreviazioni nel testo, N. necroscopia.
T. temperatura ambiente.
D. diagnosi batteriologica.

(Continuazione e fine, vedi fasc. 4).

Veniamo ora alle mie altre osservazioni.

Nei quattro casi di bronco-polmonite trovai sempre gli *streptococchi* in quantità grande, una volta puri, due volte mescolati allo *st. p. aureo*, e la quarta mescolati ancora allo *st. p. aureo* e di più al *b. coli communis* (D). Gli streptococchi e gli stafilococchi dovevano essere arrivati ai polmoni per la via dei bronchi. giacchè mancavano in tutti gli altri organi; invece il *b. coli* dell'ultimo caso (oss. 38ª), era di provenienza ematica, perchè esisteva allo stato puro nel midollo degli omeri e negli ascessi miliari dei reni.

Nel caso di bronco-polmonite con ascesso metastatico, nella prima trovai lo *st. p. aureus* mescolato all'*albus* ed al *m. tetragenus*; nell'ascesso vi era lo *st. p. aureus puro, che trovai anche sui tagli.*

Nel caso (35) di soli ascessi metastatici con pleurite purulenta vi era ancora lo *st. p. aureus* puro.

In ultimo nel caso di infarti in via di rammollirsi (oss. 36ª) ottenni il *b. coli* puro in quantità enorme. Questo nei tagli del tessuto era circoscritto alla zona di confine degli infarti ed ivi formava dei gruppi e dei cumuli simili a quelli del b. del tifo.

È notevole, che mentre nelle alterazioni polmonari delle prime settimane i microorganismi dovevano essere arrivati ai polmoni per la via bronchiale, invece quelli delle alterazioni del periodo avanzato (*b. coli*, *st. p. aureus*, *b. typhi*) dovevano esservi giunti per la via ematica.

Tiroide. — Sono noti i casi di *strumiti suppurative* in corso o in fine di tifoide dovute al *b. typhi* od ai comuni piogeni (Colzi, Boatz, Kocher, Dupraz, Spirig, Tavel, Jeanselme). Non è molto poi Roger (81) ha portato

un contributo sperimentale all'azione del *b. typhi* sulla tiroide, facendo iniezioni endovasali di *b. typhi* in modo, che arrivassero alla tiroide stessa.

Nei casi, che furono oggetto del presente studio non ho mai trovato nella tiroide alterazioni macroscopiche apprezzabili.

Ho eseguito colture dalla tiroide in nove casi, di cui due in I settimana, quattro in II, due in IV, uno in V. Di essi in sette gli innesti furono completamente negativi: negli altri due un solo innesto per osservazione fu positivo con 2-3 colonie di *b. typhi* puro. Uno di questi casi era in I settimana, l'altro in II: nell'ultimo il bacillo tendeva a generalizzarsi.

In conclusione la *tiroide non è sede elettiva del b. typhi* e di più in confronto ai reni e al cervello non dovrei ritenerla nemmeno sede frequente. Ricordo però, che il tessuto della tiroide è molto stipato e asciutto, per cui negli innesti si riesce a pigliare poco materiale.

Capsule surrenali. Nella malattia sperimentale delle cavie da *b. typhi*, appaiono profondamente alterate e sono anche una sede preferita del bacillo stesso (Sanarelli 14). Nell'uomo ad occhio nudo sembrano normali e in due casi in cui le studiai le ho trovate normali anche al microscopio. Devo però notare, che durante le mie ricerche sul simpatico, osservai una piccola capsula surrenale aberrante impigliata nel plesso solare e la trovai alterata. Dessa nei tagli in serie presentava la corticale seminata di piccoli centri parvicellulari perivasali.

Ho fatte colture dalle capsule surrenali in otto casi, di cui tre in II settimana, uno in III, due in IV e due in V. Di essi cinque rimasero negativi pel *b. typhi*, fra cui quattro perfettamente sterili e il quinto presentò invece un buon numero di colonie pure di *st. p. aureo*, ma era il solito caso di settico-pioemia secondaria da quel microorganismo (oss. 35ª).

Nei rimanenti tre casi trovai il b. del tifo allo stato puro. Due erano in II settimana e nell'uno trovai solamente due o tre colonie, mentre nel secondo tutte le colture di ambedue le capsule diedero sviluppo da 4 fino a 30 colonie di *b. typhi* per innesto (D.). Questi due casi erano morti senza complicazioni e presentavano una generalizzazione manifesta del b. del tifo. Il terzo ed ultimo caso era in IV settimana e non presentò che una colonia sola (D.).

Quindi *le capsule surrenali nell'uomo non sono sede costante*, *ma possono essere sua sede accidentale non rara.*

Timo. Feci colture in un solo caso di II sett. e con esito negativo. In quel caso erano positivi pel *b. typhi* gli organi sede costante e di più i reni.

Glandole salivali. Nella tifoide, come è noto, non sono rarissime le parotiti suppurative: l'Hoffmann ne dà l'1 per %. Io ne osservai un caso,

ma non ho potuto farne colture. Nelle osservazioni di Fraenkel e Simmonds (una), di Bonardi (82), Flora e Silvestrini (tre), di Gilbert e Fournier (una) vennero trovati stafilococchi e streptococchi; invece in un'osservazione di Janowski (83) vi esisteva il *b. typhi* solo.

Ho fatto colture dalle glandole salivali sottomascellari apparentemente non alterate in *sei* casi di tifoide, che avevano ancora il bacillo negli organi elettivi. Due erano in I sett., due in II, uno in III, uno in V.

In quattro osservazioni le culture rimasero negative. Dei due casi positivi, in uno (I sett.) trovai una colonia unica di *b. typhi*; nell'altro (II sett.) due innesti sterili e due rispettivamente con una e quindici colonie di *b. typhi*. Era uno dei casi con manifesta generalizzazione del bacillo.

In breve anche le *glandole salivali non sono sede costante* e di conseguenza nemmeno via di eliminazione del b. del tifo dall'organismo, ciò che concorda colle osservazioni sperimentali di Biedl e Kraus (45)

Pancreas. L'Hoffmann disegnò e descrisse delle alterazioni del pancreas nella tifoide e di recente Curschmann ne ha fatto ancora parola, ma su questo argomento di sicuro occorrono delle ricerche nuove e metodiche.

Ho fatto le colture dal pancreas in tre casi (I, III, V sett.). Nel *primo* tre innesti su quattro diedero da 1-5 colonie *b. typhi* ognuno; nel *secondo* ottenni una colonia sola *b. typhi*; nel terzo l'esito fu negativo. Devo però notare che il pancreas pei rapporti di vicinanza colle glandole meseraiche e anche pei rapporti col coledoco potrebbe dare risultati positivi anche senza essere veramente lui la sede primitiva e reale del *b. typhi*.

Organi genitali. Colture in due casi (Oss. 4ª e 5ª, II, III sett.) dalle ovaie e trombe falloppiane di due tifose giovanette, ma con esito negativo.

In un caso (IV sett.) colture dai testicoli, vescichette spermatiche e prostata ancora con risultato negativo.

Pericardio e *peritoneo*. Colture in due osservazioni (II e IV sett.) dal liquido del pericardio e in due (IV, V) dal pochissimo liquido del peritoneo e sempre senza trovare microorganismi.

Articolazioni. Colture in cinque casi (uno in II sett., due in IV, due in V) dalla sinovia delle due ginocchia. Il liquido sinoviale aveva aspetto normale e le colture rimasero sterili.

Occhio. In due casi (II e IV sett.) colture dall'umor vitreo con risultati negativi.

Muscoli. Colture dai muscoli degli arti in cinque casi, di cui tre in II sett., uno in III, uno in V. I muscoli non parevano alterati. Quattro casi furono negativi; nel quinto - il solito caso di settico-pioemia secondaria

da *st. p. aureo* - si ebbe uno sviluppo discreto di quest'ultimo microorganismo.

Una volta (IV sett.) colture dal miocardio con esito negativo.

Suppurazioni. Eseguii colture da un ascesso pettorale (VI sett.), da due ascessi cutanei (IV), da un'otite media suppurativa (ricaduta in III sett.) e ottenni in tutte lo ***st. p. aureus*** in coltura pura.

* * *

Fin qui ho esposto analiticamente il modo di comportarsi del b. del tifo nei vari organi, ma è opportuno che io consideri, sia pure brevemente, il complesso del quadro batteriologico della tifoide umana in modo sintetico. Sotto questo aspetto i casi di tifoide da me osservati vanno suddivisi in classi, tenendo conto da un lato dei risultati batteriologici e dall'altro, per quanto mi è possibile, del decorso clinico.

La *prima classe* è formata dai casi, nei quali l'infezione da b. di Eberth per sè sola era di mediocre gravezza e nei quali la morte avvenne o per una complicazione - più spesso una bronco-polmonite da infezione secondaria - o per un'enterorragia. In questi casi il b. del tifo si trova quasi esclusivamente nelle sue sedi costanti - *glandole meseraiche*, *milza*, *midollo rosso delle ossa*, *fegato.* Gli organi e tessuti ordinariamente refrattrari restano negativi e solamente i reni presentano non di rado alcune colonie, ma di regola pochissime. Appartengono a questa classe le Oss. 27ª, 25ª, 34ª, che ho riportato, parlando del midollo osseo e là potrà vederle chi legge. Vi appartiene pure l'Oss. 31ª che riporto in fondo nelle ricadute.

Questi casi per la mitezza dell'infezione tifica assomigliano a quelli che vanno d'ordinario a guarigione e ciò ci induce a credere che nei casi, i quali guariscono, il b. del tifo esista soltanto nelle sue sedi costanti e invece negli organi refrattari scompaia man mano vi arriva.

In *una seconda classe* rientrano i casi, più rari, che essendo in tutto il resto simili ai precedenti sia sotto l'aspetto clinico, che batteriologico, presentano però una complicazione, nella quale si trova il b. di Eberth, ad es., una pleurite, una nefrite tifica. Qua il b. del tifo, oltrechè nelle sedi costanti, si troverà anche nel seno della complicazione. L'Oss. 28ª che io ho riportato, parlando dei polmoni, perchè presentava una pleurite, appartiene a questa classe.

Di una *terza classe* fanno parte i casi nei quali è avvenuta una generalizzazione del *b. typhi.* In questi l'infezione tifica deve essere gravissima anche da sola, progressiva e per causa di lei viene appunto a soccombere l'infermo. La morte avviene di regola in corso o in prossimità della II settimana ed alla necroscopia più spesso non si sogliono trovare le ordinarie

complicazioni grossolane. In questi casi il b., oltre che nelle sedi costanti, lo si rinviene in molti o anche in tutti gli organi ordinariamente refrattari. Alcuni di questi casi alla necroscopia appaiono come vere setticoemie. In essi è da credersi che all'inizio e in un periodo anche abbastanza lungo della malattia il bacillo sia rimasto ristretto nelle sedi costanti, come nei casi della prima classe, ma che poi per ragioni varie sia venuta diminuendo la resistenza degli organi e tessuti refrattari al punto che il b. anche in essi ha preso il sopravvento e vi è rimasto ed ha vegetato.

A questa classe appartengono i tre casi di setticoemia tifica (Oss. 8ª, 17ª, 21ª), delle quali intendo occuparmi altrove, vi appartiene pure l'Oss. 32ª che ho riportata nel midollo osseo e la 23ª che riporto in fondo fra le *ricadute*.

In una *quarta ed ultima classe* dovei mettere i casi venuti a morte in periodo tardivo della malattia con complicazioni da b. di Eberth, quando il b. è scomparso dalle sedi costanti ed è rimasto solamente nel territorio delle complicazioni. Di questa classe fra i miei casi vi ha solamente l'Oss. 26ª che riassumo:

OSSERVAZIONE 26ª. — Umberto F., 20 anni (N. 5 ore, T. zero). V settimana. Infarti, milza e rene destro e bronco-polmonite bilaterale.

Milza dagli infarti quattro innesti con numerosissime colonie *b. typhi* (D.): fuori dagli infarti tre innesti negativi.

Fegato una colonia sola *b. typhi*. Gh. meseraiche e tutte le ossa negative.

Cuore e vene crurali, delle braccia, giugulari, cava ascendente, porta, meseraiche negative.

Organi, che possono essere sede accidentale. Tutte le pleiadi extra-addominali, cervello, tiroide, pancreas negativi.

Rene sinistro senza infarti sei innesti negativi.

Rene destro dagli infarti quattro colture con numerosissime colonie *b. typhi* (D.), fuori dagli infarti tre colture negative.

Come si vede in questo caso il b. del tifo si era circoscritto agli infarti della milza e del rene destro.

Appartengono a questa classe tutte le osservazioni di suppurazioni post-tifiche da b. di Eberth in qualunque parte del corpo abbiano sede (periostiti, osteomieliti, pleuriti da b. di Eberth, ecc.).

Naturalmente questa divisione in classi vale solamente per le necroscopie, giacchè se la si volesse applicare alla malattia in corso si vedrebbe, che un caso può passare dall'una all'altra classe, ad es. dalla prima, alla seconda e alla terza e allora ciascuna di esse corrisponderebbe solamente ad una fase della malattia.

Di lato alle vicende del *b. typhi* si dovrebbero nella tifoide umana considerare quelle dei microorganismi delle infezioni miste o secondarie, che si manifestano in dipendenza della malattia. Ho già detto però, che di questo

argomento io me ne occupai solo in via incidentale, quando lo rendeva necessario la principale ricerca, quella rivolta al b. del tifo.

Nel maggior numero dei casi i germi di queste infezioni arrivano *direttamente* sul sito, dove produrranno le alterazioni o per la via dell'aria o dell'intestino o dei condotti escretori e determinano le più svariate complicazioni; i foruncoli, ascessi cutanei, otiti medie, difterite delle fauci, ulcere laringee, polmoniti, pleuriti, peritoniti, ecc. Fra le varie specie microbiche certamente hanno la maggiore importanza lo st. p. aureo e gli streptococchi, fra cui il diplococco lanceolato.

In altri casi molto più rari i germi delle infezioni secondarie invadono l'organismo, seguendo la via del sangue. Allora la porta di entrata suole essere non di rado l'intestino ulcerato; ma però può essere anche un altro punto del corpo ad es. i decubiti, ecc. La forma morbosa, che ne deriva è d'ordinario una pioemia o settico-pioemia, alle volte *completa* con metastasi numerose e in parecchi organi, altre volte *parziale* con metastasi in un organo solo. Setticoemie nette da infezioni secondarie io non ne osservai mai. A questi casi tra le mie osservazioni sono da ascriversi la 35ª, la 38ª e la 36ª.

Nella 35ª oss. l'infezione generale era data dallo *st. p. aureus.*

Oss. 35ª. Attilio Z., 21 anni (N. 8 ore, T. 17° gr.), V settimana. Linfoadenite suppurata delle gl. meseraiche; ascessi renali; ascessi polmonari con pleurite suppurativa destra.

Colture. *Glandole meseraiche*, *st. p. aureus* e *b. typhi* mescolati. *Milza* *b. typhi* e st. p. aureo mescolati.

Fegato e *midollo delle otto ossa lunghe* solamente lo st. p. aureo.

Sangue del cuore st. p. aureo.

Cervello, muscoli, capsule surrenali, reni (ascessi), *polmoni* (ascessi), *pleura destra* (essudato) lo st. p. aureo ora copioso ora copiosissimo, puro.

In questo caso l'invasione dello st. p. aureo sembrava avvenuta per la via dell'intestino e delle gl. meseraiche.

Nell'Oss. 38ª l'infezione secondaria era data dal *b. coli.* Noto che in questa come nell'Oss. 36ª e in altre nove osservazioni adoperai tutti i mezzi indicati nella tecnica per isolare — se vi fosse stato mescolato — il *b. coli* dal *b. typhi.*

Oss. 38ª. Ginevra G, 10 anni (N. 10 ore 1/2. T. 25° gr.). Compl. broncopolmonite bilaterale e ascessi miliari nel rene destro.

Milza da 2 a 20 colonie *b. typhi* per coltura (D. 6 colonie). *Fegato* da 1 a 2 colonie *b. typhi* (D. 2 colonie) *Gh. meseraiche* negative.

Femore sinistro. Due colonie sole e date da *b. typhi* (D. 2).

Tibia sinistra. Negativa.

Omero sinistro da 2 a 7 colonie *b. coli* (D. 4 colonie).

Radio sinistro. Negativo.

Femore destro. Negativo.
Tibia destra. Negativa.
Omero destro. Quattro innesti negativi ed uno con molte colonie di *b. coli* (D. 2 colonie).
Radio destro. Negativo.
Sangue del cuore negativo.
Cervello e *capsule surrenali* negativi.
Rene sinistro senza ascessi negativo.
Rene destro con ascessi *b. coli* (D. 4 colonie).
Polmoni con bronco-polmonite. Streptococchi e *b. coli* (D. 4 colonie) mescolati.

Nell'Oss.ᵃ 36ª trovai il *b. coli* nei soli infarti polmonari suppuranti, mentre il *b. typhi* esisteva come di regola nelle sedi costanti e fra gli organi a lui refrattari si trovava pure nel cervello.

È degno di nota il fatto, che in ambedue questi casi il *b. coli* non dava una invasione generale, ma si circoscriveva in una o in poche sedi, ciò che stava a denotare in lui uno scarso potere patogeno.

Pel *b. coli* debbo ricordare, come nelle esperienze sugli animali (Sanarelli (14), Pisenti e Bianchi-Mariotti (15) si sia notato, che esso sotto l'azione del *b. typhi* non solo diviene virulento, ma invade anche frequentissimamente gli organi. Ora per le mie osservazioni devo ritenere, che in realtà nell'uomo quest'invasione avvenga abbastanza di rado. Oltre ai due casi precedenti io ho trovato il *b. coli* ancora in quattro altre Osser. (23ª, 29ª, 37ª, 42ª) e lo rinvenni o nei reni, o nel sangue del cuore, o nel cervello o nel midollo osseo, ma in esse per la scarsità delle di lui colonie (di regola una a due) e per le cattive condizioni batteriologiche ho dovuto attribuire la di lui presenza ad un'invasione agonica e più ancora post-mortale. Può essere, è vero, che nelle Oss. in cui limitai le colture a pochi organi o feci la diagnosi di poche colonie, mi sia sfuggita qualche localizzazione del *b. coli*, ma avverto — per l'obbiezione dello scarso numero di colonie diagnosticate — che anche nelle colture sull'agar un occhio esercitato a queste ricerche d'ordinario sa distinguere senza grandi difficoltà le colonie di *b. coli* da quelle di *b. typhi*, con cui fossero frammischiate, perchè le colonie di *b. coli* sono più larghe, più opache e più spesse e perchè colla loro presenza suol comparire qualche bolla di gaz attorno o sotto l'agar.

Ne concludo, che *nella tifoide umana l'invasione patologica del b. coli nel sangue avviene di rado e che anche quando succede ha una tendenza manifesta a circoscriversi in alterazioni metastatiche di uno o di pochi organi.*

Riassumiamo ora nelle linee generali la storia del b. del tifo nel corpo umano.

Nel massimo numero dei casi certamente esso arriva prima di tutto

nell'intestino. Qua invade, alterandolo, l' apparato linfatico dell' intestino stesso e per le gl. meseraiche (*organi di passaggio)* e il dotto toracico entra nel torrente sanguigno. Da questo viene distribuito a tutti gli organi e tessuti, ma solamente nella milza e nel midollo rosso delle ossa (*organi elettivi*) esso trova in modo certo le condizioni più adatte per la sua vita ed ivi si stabilisce e si moltiplica. Il b. vien portato anche al fegato, che è pure una sede costante (e probabilmente vi arriva anche dalla milza per la v. splenica), e questo fra l'altro lo elimina colla bile (*organo di eliminazione*).

In tutti gli altri organi — compreso il sangue — il bacillo ordinariariamente vien distrutto e dai reni anche eliminato.

Talora però in qualcuno di questi organi refrattari il b. del tifo sopravvive e si moltiplica e allora o ciò avviene in un organo solo per la diminuita resistenza dell'organo stesso e si ha una *complicazione tifica*, o avviene in molti o in tutti gli organi refrattari per diminuita resistenza generale dei tessuti o grande virulenza del bacillo e allora si ha una *generalizzazione* del bacillo, che può finire in una vera *setticoemia tifica.*

Alla fine dell'evoluzione della malattia nei casi ordinari il bacillo scompare con poca differenza di tempo da tutte le sedi costanti, probabilmente più tardi che in tutte dalle sue vere sedi elettive, il *midollo rosso delle ossa e la milza.*

In qualche raro caso il bacillo resta nell'organismo anche dopo questo periodo, ma allora si circoscrive nel seno di alterazioni limitate, ben distinte, ad es. infarti, ascessi, osteite, ecc.

In fine noto come da queste mie ricerche resti esclusa sempre più la supposizione, che il b. del tifo possa invadere il corpo umano, seguendo le vie aeree e il relativo apparato linfatico.

Debbo fare alcune considerazioni intorno alle alterazioni dell'intestino e delle glandole meseraiche ed ai rispettivi reperti batteriologici. A questo proposito ricordo, come Silvestrini (84), poi Sanarelli abbiano osservato, che nei conigli e nelle cavie si produce egualmente una tumefazione delle placche del Peyer anche iniettando i bacilli del tifo o le loro sostanze tossiche sotto la cute, quindi lontano dall'intestino. In base a questo i detti autori emisero l'opinione, che nell'uomo le alterazioni intestinali invece di una localizzazione primitiva del *virus*, non sieno che l'espressione locale di un processo generale. Ora questo concetto non può essere applicato all'uomo, perchè si trova apertamente in contrasto coi fatti anatomici e batteriologici dell'intestino e delle glandole linfatiche meseraiche, quali ho sopra esposto. Succede qui come di altri caratteri della malattia sperimentale; essi si verificano nelle cavie, ma mancano affatto nell'uomo. Cosi è, ad esempio, della fissazione e sviluppo del b. di Eberth sulle sierose, specialmente sul perito-

neo, così della di lui presenza nelle capsule surrenali, ecc., ecc. È per tutto questo, che anche ultimamente Lepine e Lyonnet, da tutte le loro esperienze sono venuti ancora alla conclusione, che negli animali, sino ad ora, non si è potuto produrre la tifoide umana.

Potrebbesi però dubitare, che i bacilli del tifo, che producono l'alterazione intestinale ed invadono le glandole meseraiche, non fossero altro, che i bacilli eliminati dalla bile. In questo caso il b. di Eberth potrebbe essere arrivato primitivamente nel corpo umano, per qualunque altra via e fissatosi nelle sedi elettive - milza e midollo rosso delle ossa - avrebbe potuto dare di lì il noto quadro batteriologico. A favore di questa interpretazione si potrebbe ricordare, che la diarrea non suol comparire nei primi giorni. Questo argomento però non ha molto valore, perchè anche altri sintomi egualmente fondamentali (tumore splenico, ad esempio, potere agglutinante dello siero) compaiono pure tardi e la febbre stessa vien salendo gradatamente. Tutto il quadro della tifoide offre una simile ascesa e l'intestino non si toglie dalla regola comune. Ma poi, se la penetrazione incontrastabile del b. del tifo per l'apparato linfatico dell'intestino si volesse ritenere secondaria, da qual punto verrà l'entrata primitiva del b. stesso? Le mie ricerche sistematiche sulle glandole linfatiche del resto del corpo non ne hanno trovata un'altra e se il bacillo non segue la via dei vasi linfatici bisognerebbe pensare ad una penetrazione diretta per la via del sangue, ciò che per ragioni varie non mi pare molto probabile e che ad ogni modo attenderebbe di essere dimostrata.

Fra breve in altro lavoro dirò:

a) *dei casi di tifoide senza lesioni intestinali*, da me osservati;

b) *dei reperti batteriologici nei tifosi morti per peritonite perforativa;*

c) delle ricerche da me fatte sulla *supposta moltiplicità di razze del* b. thypi *nello stesso caso e da caso a caso.* Qui dirò subito dei risultati ottenuti nei casi di *ricadute.*

Ricadute.

Ne ho osservato due casi soli, dei quali tanto la prima malattia, che la ricaduta si sono svolte all'ospedale. *In questi casi i risultati batteriologici furono identici a quelli della prima malattia.* Io però li riporto, perchè mi paiono davvero interessanti.

Osservazione 23ª. — Cesare F., di anni 12 (N. 11 ore $^1/_2$, T. 10 gr.). II settimana di ricaduta. La prima malattia si svolse all'ospedale, con un decorso di media gravità e fu fatta anche la siero diagnosi. La ricaduta era in II settimana.

All'autossia sulla tonsilla destra un'ulcera larga un centimetro: pol-

moni appena congesti, tumore splenico del doppio; sull'ileo 18 ulcere coperte in buona parte dall'escara; sul cieco 12 ulcerette rotonde, di cui alcune pure con escara. Il midollo delle otto ossa lunghe rosso in totalità.

Colture. *Milza* moltissime colonie di *b. typhi*. *Fegato* da 3 a 15 colonie, idem, per coltura. *Gh. meseraiche* da 30-40, idem, idem.

Omeri da 16-20 colonie, idem, idem. *Radi* da 10-20, idem, idem. *Femore* da 30-40, idem, idem. *Tibie* da 5-30, idem, idem. (D. Tibia destra).

Sangue del cuore un innesto negativo e tre con 1-2-4 colonie *b. thypi* (D.). Gh. linf. *carotidee* quattro colture negative, cinque positive *b. thypi*. Gh. *peribronchiali* da 10-30, idem, per coltura (D.). Gh. *inguinali* quattro negativi, uno positivo *b. thypi* (D.). *Gh. ascellari* negative.

Reni da 1-4 colonie, idem, idem. *Cervello* da 1-20 colonie, idem, idem (D.). *Pancreas* quattro negativi e tre con 1-5 colonie *b. typhi*.

Tiroide, muscoli, glandole salivali negativi.

In questo caso era avvenuta una generalizzazione evidente del b. di Eberth, e per questo il caso stesso rientra nella III classe, quale ho più sopra segnato.

Osservazione 31ª. — Erminio F., di 19 anni, (N. a tre ore dalla morte, T. 6 gradi). 17° giorno di ricaduta

Il periodo febbrile della prima malattia, svoltosi in massima parte all'ospedale, fu di 32 giorni e fu regolare. Seguì un periodo di 5 giorni di apiressia: poi iniziò la ricaduta, che durò 17 giorni, a forma adinamica.

All'autossia. Otite media sinistra suppurativa. Centri di bronco-polmonite bilaterale, rossi con un ascessolino polmonare. Tumore splenico di un terzo superiore alla norma. Sull'ileo 10 ulcere grandi, deterse, pigmentate e molte ulcere piccole superficiali. Nei reni un linfoma. Midollo delle otto ossa lunghe rosso in totalità.

Colture. *Milza* da 20-50 colonie *b. typhi* per coltura (D.). *Fegato* tre colture del tutto negative. *Gh. meseraiche* da 8-10 colonie *b. typhi* per coltura.

Omeri da 10-15 colonie, idem, idem. *Radi* da 8-10 colonie, idem, idem (D. Radio sinistro). *Femori* da 10-20 colonie, idem, idem (D. del femore sinistro). *Tibie* da 9-10 colonie, idem, idem.

NB. I midolli ossei presentavano tutti qualche coltura negativa.

Sangue del cuore negativo.

Gh. linfatiche peribronchiali negative.

Reni (linfoma), cervello, ipofisi, negativi.

Polmoni negativi pel *b. typhi* e invece streptococchi mescolati allo *st. p. aureus* e *m. tetragenus* (D.). Nell'ascesso polmonare lo *st. p. aureus* puro.

Otite media. St. p. aureus.

A differenza del precedente in questo caso i b. del tifo erano limitati alle sole sedi costanti - anzi non li trovai nel fegato - e quindi il caso stesso apparteneva alla prima delle classi da me segnate.

È notevole il fatto che in ambedue i casi di ricadute, il midollo delle otto ossa lunghe era rosso in totalità e il b. del tifo alla sua volta vi esisteva in tutte.

In fondo a questo lavoro devo rispondere ad un'obbiezione, che io ho rivolto ripetutamente a me stesso lungo il corso delle mie ricerche ed altri

potrebbe rivolgermi ora non senza ragione. E l'obbiezione è questa: i fatti da me esposti furono desunti da ricerche sul cadavere, le quali sono di loro natura infide. Ora a questo proposito io debbo avvertire, che le mie conclusioni sono basate su un numero grande di osservazioni, le quali - pei fatti più importanti - furono concordi nei loro risultati. Di più in molte di esse le cause di errore erano diminuite da ciò che - come risulta dall'elenco - le necroscopie furono fatte presto o prestissimo, ed i cadaveri furono conservati in ambiente freddo. D'altronde dove esistevano i bacilli vi erano o con costanza o quasi sempre delle alterazioni macro o microscopiche, che spiegavano la loro presenza. E in ultimo ricordo, che i risultati da me ottenuti concordano, fin dove il confronto è possibile, con quelli delle ricerche fatte sul malato per la milza, il sangue, le orine e le feci.

Invece devo notare, che le conclusioni, a cui io sono venuto, si devono applicare solamente ai casi gravi o gravissimi di tifoide e non ai casi leggieri, ad esempio, ai tifi ambulatori, giacchè in questi è da presumersi, che la diffusione del bacillo nel corpo sia più ristretta e lo è certamente almeno per quanto riguarda il midollo delle ossa.

Parma, 22 aprile 1900.

NOTA. — Alla fine dello scorso agosto ho potuto osservare due nuovi casi di tifoide, i soli da 11 mesi a questa parte. In essi concentrai le indagini a chiarire la ipotesi, che enunciai nello studio precedente, se *il bacillo del tifo* passasse dalla milza per la vena splenica al fegato. Allo scopo estesi le colture anche alla vena splenica direttamente. Per ogni coltura adoperai un'ansa di sangue.

OSSERVAZIONE 43ª. — Daniele B. 44 anni. Fra la IV e la V settimana. Complicazione: bronco-polmonite destra.

N. 9 ore $^1/_2$. T. 23° gr. D. 12 colonie *b. typhi*, 17 colonie *b. coli* (*b. typhi* 2 col. milza, 3 fegato, 5 cistifellea, 2 cava ascendente) (*b. coli* 3 col. fegato, 1 cava ascendente, 3 vene mesocoliche, 5 vena splenica, 5 vena porta).

Nelle glandole meseraiche, milza, cistifellea e fegato trovai il bacillo del tifo colla distribuzione e l'abbondanza varia da un organo all'altro, che indicai sopra in modo generale per la tifoide. Nel fegato però su 7 innesti 3 rimasero negativi e in ognuno degli altri o mescolate a quelle del tifo o da sole (2 colture) trovai da 2 a 3 colonie di *b. coli.*

Vasi sanguigni. Nelle *vene crurali* nessuna colonia.

Cava ascendente. Da 1 a 4 colonie per coltura in parte da *b. typhi* in parte da *b. coli.*

Vene meseraiche alle radici negative.

Vene mesocoliche negative salvo un innesto con *b. coli.*

La *vena splenica* e la *porta* presentavano tutte le colture con 20 a 100 colonie ognuna tutte però da *b. coli.*

Qua era avvenuta un'invasione probabilmente post-mortale o agonica di *b. coli* nelle vene e il caso non serve più al mio scopo.

OSSERVAZIONE 44ª. — Ernesto Z. 18 anni. 11ª giornata. Nessuna complicazione.

N. 13 ore $^1/_2$. T. 20. D. 11 colonie *b. typhi* (3 fegato, 3 cava ascendente, 1 vena splenica, 2 vena grande meseraica allo sbocco, 2 vena porta).

Nelle glandole meseraiche, milza, fegato, cistifellea un numero grande o grandissimo di colonie pure di *b. typhi.*

Vene crurali: una colouia sola e quella di *b. typhi.*

Cava ascendente: da 4 a 6 colonie di *b. typhi* per coltura.

Vene mesocoliche e radici della gr. meseraica nel mesentere negative.

Vena piccola meseraica vicino allo sbocco da 1 a 4 colonie *b. typhi* per coltura.

Vena grande meseraica allo sbocco sotto il pancreas da 6 a 30 colonie di *b. typhi* per coltura.

Porta vicino al fegato da 20 a 100 colonie *b. typhi* per innesto.

Fin qui i risultati erano perfettamente eguali a quelli ottenuti nelle altre osservazioni e riassunti nel corso dello studio precedente. Ma qua come dissi estesi le colture alla *vena splenica* a livello della coda del pancreas. Orbene, su 6 colture 5 rimasero completamente negative ed una diede tre colonie sole di bacillo del tifo. Questo risultato è contrario alle mie previsioni, ma da solo non so qual valore dargli. È necessario, che attenda nuove osservazioni umane e che cerchi di studiare la questione sperimentalmente.

Parma, 24 settembre 1900. P. GUIZZETTI.

RICHIAMI BIBLIOGRAFICI.

1. FISCHL. Prag. med. Wochenschr., 1878.
2. KLEBS. *Der Bacillus des Abdominaltyphus* in Archiv. f. exp. Path. Bd. XIII, 1881.
3. EBERTH. *Die Organismen, ec., b. Typhus abdominalis.* Virchow's Archiv, Bd. 81 e 83.
4. MEYER. *Untersuch. über d. Bacillus des Abdominaltyphus.* Diss., Berlin, 1881.
5. KOCH. *Mitteilungen aus dem Gesundheitsamt.* Bd. 1, pag. 46.
6. GAFFKY. *Zur Aetiologie des Abd-typhus.* Mitt. aus dem kais. Gesundheitsamt. Bd. II, pag. 391, 1884.
7. DI VESTEA. *Ricerche sul b. del tifo add.* Morgagni, 1885, pag. 587.
8. E. FRAENKEL e SIMMONDS. *Die aetiologische Bedeutung des Typhusbacillus.* Hamburg, 1886.
9. REHER. *Zur Aetiologie des Abd-typhus.* Arch. f. exp. Path. Bd. XX, p. 420.
10. PFUHL. *Bakter. Untersuch. aus d. Garnisonslaz.* Altona. Deut. mil. Zeit., 1886, pag. 23.
11. SEITZ. *Bakter. Studien z. Typhusabd.* München, 1886.
12. CHANTEMESSE e WIDAL. *Bacille typhique et étiol. de la f. tyf.* Archives de Phys., 1887, pag. 217.
13. G. ROUX e RODET. Act. de la Société de Biolog. Paris, 1890, pag. 9.
14. SANARELLI. *Fièvre typh. expér.* Ann. de l'Inst. Pasteur, 1892 e 1894, I, II, III memoria.
15. PISENTI e BIANCHI-MARIOTTI. *Rapporti del b. coli coll' inf. tifosa.* Arch. per le Sc. med., 1894, pag. 193.
16. MALVOZ. *Réch. bact. sur la fièv. typhoïde.* Paris, 1893.
17. QUINCKE. *Typhusbacillen in Knochenmark.* Berl. Klin. Wochenschrift, 1894, pag. 351.
18. CHIARI. *Typhusbacillen in Gallenblase bei Typhus-abdominalis.* Atti XI Congr. inter. medico, vol. II. Patologia generale, p. 43, 1894.
19. NEUHAUS. *Untersuch. über den Bac. des Abdominaltyphus.* Berl. klin. Woch., 1886.
20. NEUFELD. *Zeitschrift für Hygiene und Infectionskr.* Bd. 31, 1899.
21. CURSCHMANN. Riforma medica, 9 dicembre 1899.
22. ELSNER. *Untersuch. über elekt. Wachstum der Bacterium Coli* in Zeit. f. Hyg., Bd. XXI.
23. LAZARUS. *Die Elsner'sche Diagnose des Typhusbacillus.* Berl. klin. Woch., 1895, n. 49.
24. POLLAK. *U. d. klin. Nachweis des Typhusbacillus.* Centr. f. inn. Medicin, n. 49, 1896, p. 785.
25. JEMMA. *Beitrag z. Nachweis d. Eberth'sche Bacillus* in Munch. med. Woch., 1897, n. 33.
26. HEIM. Lehrbuch der Bakteriologie, 1898, pag. 332.
27. CURSCHMANN. *Der Unterleibtyphus.* Spec. Pathologie d. Nothnagel. Wien, 1898, pag. 101.
28. GUIZZETTI. *Sulle alterazioni del simpatico nella tifoide.* Arch. per le Sc. med., vol. XXII, 1897.
29. BEZANÇON e LABBÉ. *Réaction et rôle des ganglions lymph. dans les inf. spér.* Arch. de Méd. exp. 1898, n. 2-3.
30. PONFICK. Virchow's Archiv. Bd. 56-60.
31. FOÀ. *Sull'anatomia patologica del midollo delle ossa.* Riv. Clin. di Bologna, 1872, pag. 258.
32. EBERMAYER. *Ueber Knochenerkrankungen bei Typhus.* Arch. f. klin. Med. Bd. 44, 1889.
33. KLEMM. Archiv für Klinische Chirurgie, 1893.
34. LÉPINE e LYONNET. *Étude sur l'infection typhique chez le chien.* Revue de Médecine, 1899, pag. 577-597.
35. GROHÉ. *Ueber das Verhalten des Knochenmarkes* in Berl. klin. Woch., 1881-84.
36. DOMINICI. *Hématies mulées et réactions de la moelle oss.* Comp. R. Soc. Biol. 2 dic. 1898.
37. REED. *Lymphoid nodules* in Johns Hopkins-hosp. Reports, V, pag. 379.
38. GILBERT e GIRODE. Semaine médicale, 1890, n. 58.
39. GUARNIERI. *Contributo alla patogenesi delle infezioni biliari.* Riv. Gen. It. di Clin. Med., 1892, n. 10-11.

40. CHIARI. *Ueber Cholecystitis typhosa.* Prag. med. Wochenschr., 1893, n. 22.
41. WUNSCHHEIM. *Typhöse Cholecystitis.* Prag. med. Wochenschr., 1892, n. 2-3.
42. IMHOFER. *Ein Fall von Cholecystitis typhosa.* Prag. med. Wochenschr., 1898, n. 15-16.
43. OSLER. *Hepatic complications of typhoid fever.* Edinb. med. journ. 1897 novembre.
44. E. FRAENKEL und P. KRAUSE. *Bakteriologisches und Experimentelles über die Galle.* Zeitschr. f. Hygiene. Bd. XXXII, 1899, n. 1.
45. BIELD und KRAUS. *Ausscheidung der Microorg. durch drus. Organe.* Zeitschrift f. Hygiene. Bd. XXVI, 1897, n. 3.
46. FUTTERER. Berliner klin. Wochenschrift, 1898, n. 3.
47. LUCATELLO. *Presenza del bacillo tifoso nel sangue splenico.* Boll. della R. Acc. Med. di Genova, n. 8.
48. JANOWSKY. Centralblatt fur Bakteriologie, 1889, maggio, n. 20.
49. THIEMICH. *Klinisch-bakt. Blutunters. beim Abd-typh.* Inaug.-Diss. Breslau, 1894.
50. STERN. *Klinisch-bakt. Beiträge zur Path des Abdom.-typh.* Volkm. Samml. klin. Vortr. Neue Folge, n. 138.
51. SITTMANN. *Bakt. Blutuntersuchungen.* Deut. Arch. f. klin. Med. 1894, pag. 349.
52. KRAUS. *Bakt. Blut. und Harnuntersuchungen.* Zeitschr. f. Heilk., 1896, pag. 117.
53. BESSON. *Rech. bact. sur la fièvre typh.* Rev. de Médecine, 1897, pag. 405.
54. RICHARDSON. *On the presence of the typhoid bac. in the urine.* Journ. of. Exp. Med., vol. III, 1898, rivista. Centr. f. Bakt. Bd. XXVI, 149.
55. HORTON-SMITH. *On the resp. parts taken by the urine* in Lancet, 1899, maggio 20.
56. JEZ. *Der Abdominaltyphus.* Wien, 1897, pag. 91.
57. ROSTOSKI. Munch. med. Wochenschrift, 1899, n. 7.
58. AMAT. *Sur la fièvre typhoïde en forme rénale.* Thèse de Paris, 1877.
59. WAGNER. Archiv für Heilkunde, 1860.
60. HOFFMANN. *Veränder. der Organe b. Abdominaltyphus.* Leipzig, 1869, p. 284.
61. BOETTHER. *Ein Fall von Typhus* in Archiv für Heilkunde, 1870, p. 247.
62. RENAUT. *Obs. pour sei vir à l'histoire de la néphrite* in Archive de Physiologie, 1881, p. 105.
63. OSLER and FLEXNER. *A case of typhoid septicoemia,* in Johns Hopkins Hosp. Reports, N. 43, 1895.
64. GUIZZETTI. *Contr. all'anat. pat. della Corea del S.*, Rif. Med., 1893. N. 61-62-63.
65. CURSCHMANN. Verhandlungen des Congresses f. innere Medicin. 1886.
66. SILVA. *Complicanza del t. add.*, Rif. Med., 1891. N. 210.
67. CARBONE e MENSI. *Meningite cerebro-spinale da b. di Eberth.* Riforma Medica, 1893. Vol. I, p. 14.
68. STUHLEN. *Ueber typhöse Meningitis.* Berl. klin. Wochenscrift, 1894, p. 352.
69. JEMMA. *Meningite da b. d'Eberth nel corso di una tifoide.* Gazz. degli Osp. 1897. N. 148.
70. LEPINE et LYONNET. *Etude anat. de lésions pulm. observées chez le chien,* ecc. Arch. de Méd. Expér. 1899. N. 5.
71. FOÀ e BORDONI-UFFREDUZZI. *La pneumonite nei tifosi.* Riforma medica, 1887.
72. POLINÈRE. Thèse de Paris, 1889.
73. FINKLER. *Die acuten Lungenentzündungen.* Wiesbaden, 1889.
74. KARLINSKI. Fortschritte der Medicin. Bd. 8, 1889.
75. BRUNEAU. *De la nature de compl. pleur. pulm. de la typh.* Thèse de Paris, 1893.
76. STÜHLERN. *Beitrag z. Bakt. der lobären Typhus-Pneum.* Centr. f. Bakt. 1900. N. 10-11.
77. LABICHE. *Des pleurésies à bacille d'Eberth.* Meulan, 1899.
78. ACHARD. *Pleurésies typhoïdiques.* Semaine Médicale, 1898. N. 52.
79. SPIRIG. Mitth. aus klin. Instit. der Schweiz 1894. I Reihe, fasc. 9.
80. SAHLI. Mitth. aus klin. Instit. der Schweiz 1894. I Reihe, fasc. 9.
81. ROGER et GARNIER. *Action du b. typhique sur la gl. thyroïde.* Comp. R. Soc. Biol. 1898, 7 ottobre.
82. BONARDI, FLORA e SILVESTRINI. *Osservazioni cliniche* in Riv. gen. it. di Clin. Med. 1891. N. 1-2-3.
83. JANOWSKI. *Parotitis purulenta, hervorgerufen durch den Typhusb.* Centr. f. Bakt. 1895.
84. SILVESTRINI. *Studi sull'etiologia dell'ileo-tifo.* Riv. Gen. It. di Clin. Med. 1892. N. 14-15-16.
85. DOMINICI. Société anatomique, 21 luglio 1899, Rif. Med. 26 agosto 1899.
86. SCHICHBOLD. Festschrift des Deutsch. Archiv für klin. Medicin, Bd. 64. 1899.
87. BRUHL. *Bacille d'Eberth dans le poumon.* Gaz. hebdom. de méd. et de chir. 1897. N. 9.
88. DADDI. Lo Sperimentale. 1894. N. 17.
89. KÜHNAU. *Zur Kenntniss der Meningitis typhosa.* Berl. klin. Wochenschrift. 1896. N. 25.

Tip. Nazionale di G. Bertero e C. L. TRIMANI, *segr. resp.*

(48)

Anno VIII. Roma, maggio 1901 Vol. VIII-M. (fasc. 6).

IL POLICLINICO

SEZIONE MEDICA

DIRETTA DAL

Prof. GUIDO BACCELLI

Direttore della Regia Clinica medica di Roma

SOMMARIO.

I.

Per la profilassi della malaria.

Su questo tema oggi interessantissimo amiamo riportare quasi per intero il discorso pronunciato alla Camera dei Deputati dal nostro insigne Direttore, il prof. Guido Baccelli.

A lui si deve se la legge per la profilassi della malaria riuscì più conforme al vero e all'indole comprensiva del genio italiano. Oltre la nuova conquista sperimentale che quest'infezione può venire inoculata da taluna specie di zanzara infetta, mise in luce, così com'era assolutamente necessario, l'importanza che spettava alle condizioni autoctone del terreno.

Al discorso quale fu pronunziato vennero aggiunte alcune note che illustrano vieppiù le fasi progressive storiche, cliniche e terapeutiche dell'importante argomento.

Innanzi tutto dichiaro non esservi lode che basti per gli iniziatori di una campagna di Stato contro la malaria; ma lo Stato è un ente che si muove a passo misurato e lento, non ha il volo dell'aquila, nè può seguire neotericismi esclusivi quando non abbiano il conforto di tutte le prove.

Ora quistioni siffatte dal Ministero dell'interno, cui spettano come a tutore legittimo della incolumità nazionale, vanno sottoposte all'esame del Consiglio superiore di sanità; ed io, che mi onoro di presiederlo, ho cercato coi miei colleghi di colmare quelle lacune che nel presente disegno di legge erano manifeste.

Però ho letto, non senza qualche sorpresa, nella relazione parlamentare che delle osservazioni fatte dal Consiglio superiore di sanità non si è tenuto alcun conto.

E qui mi volgerò al ministro dell'interno, il quale per legge ha vicino a sè il predetto Consiglio, il quale, tolta la mia persona, è composto certo di uomini eminenti, per chiedergli che dei responsi consigliari intesi a correggere i difetti che in cotesta legge si trovano, egli stesso, assuma la tutela e ne sostenga il valore nella discussione parlamentare. Ed in verità una legge di Stato che esca dall'Italia contro il fomite malarico, non ha soltanto interesse paesano, ma anche un alto e grande interesse internazionale. E tanti uomini nostri, che si sono certamente coperti di gloria nello studio di codeste dottrine, hanno diritto di richiedere che dall'areopago politico non esca una legge monca e non conforme ai veri interessi del popolo ed ai sani dettati della scienza e dell'esperienza.

E comincio da una semplice osservazione. Quando si parla, nell'articolo primo, di *determinare* le zone di malaria, trovo impropria codesta parola; perchè le zone di malaria non si determinano, ma si designano. Infatti nessuno al mondo potrà mettere mai un confine esatto per stabilire fino a qual palmo di terra l'influenza malarica giunga; e come non vada un palmo di là. Dunque le zone si designano e non si determinano. E questo per me non è un errore di parola, ma di concetto.

Poi l'onorevole relatore si è formulata la domanda: come si farà a determinare una zona malarica?

Ed ha risposto a sè stesso così: con la presenza dell'uomo malarico che ha contratto l'infezione sul luogo; e con la presenza degli insetti capaci di trasmettere la infezione stessa. Ve ne contentate, o signori?

La questione della malaria oggi da un neotericismo eccessivo è portata semplicemente a questi due termini: la zanzara e l'uomo.

La malaria per sè non esiste più; anzi vi dicono che non è mai esistita; si infetterebbero a vicenda la zanzara e l'uomo; nè si sa come l'uomo la prenda e da chi. Siffatta affermazione non onora davvero la logica scientifica; mentre poi gli stessi neoterici sono condannati a dire, non volendo, il vero. Infatti non tutte le zanzare sono incriminabili, ma sono incriminabili soltanto le zanzare del padule. Dunque il padule vi entra per qualche cosa.

Se così è, nel calcolo del legislatore debbono entrare tre elementi: la terra palustre, la zanzara e l'uomo. Come fate a eliminare la terra?

E qui invece si elimina del tutto. Leggete la relazione: della terra non si parla mai: e la questione si riduce alla zanzara e all'uomo. Chi scioglie così l'indovinello è bravo!

Mi direte: voi non credete alla zanzara? Ma sì che ci credo! La zan-

zara è incriminata da molto tempo prima d'ora; nel secolo decimottavo dal LANCISI, nel secolo testè passato dal VIALE stesso, di cui mi onoro di essere stato allievo.

Culicum multitudo era un elemento assegnato a pericolo dei poveri agricoltori, che lavoravano sulla nostra terra infida.

Dunque la presunzione non è nuova. Lo stesso LAVERAN, il fortunato scopritore della *emameba* malarica, è tornato tra i primi a segnalare la zanzara.

Della zanzara (1) oggigiorno non si parla più come di cosa nuova, o esclusivamente italiana. No; cominciano gli studi dall'Inghilterra e si estendono dovunque. Ma forse i nostri non hanno un valore? Sì che l'hanno e l'hanno importantissimo! E questo duole a me, che sciupino il vero studio e la vera opera meritoria, che ad essi spetta, con un eccesso di pretesa.

Ora il valore che essi hanno è questo: l'aver determinato meglio la specie delle zanzare offensive; e come e perchè dalla zanzara, determinata nella sua specie, si possa trasmettere la malaria. Nessuno potrà diminuire, in qualsiasi modo, il valore e l'onore di siffatta scoperta. Ma attenti a' ma' passi! Nessuno potrà dare a credere ai clinici ed a tutti gli uomini ragionanti che le febbri intermittenti oggi si contraggano esclusivamente per la puntura dell'anofele (2).

(1) Notizie vaghe ed osservazioni cliniche sulla importanza che avrebbero le zanzare nella produzione delle febbri malariche si hanno sopra scritti antichi e recenti. Se non che la trasmissione della malaria per le zanzare ebbe il primo fondamento attendibile dal lavoro del Manson (1896).

Questi sostenne che il parassita malarico dovesse avere un ciclo di sviluppo in un altro essere e persuase ROSS a fare ricerche sulle zanzare (1897). ROSS provò nel 1897 lo sviluppo delle semilune in una specie di zanzare che descrive con molti caratteri degli anopheles. Poi, nel 1898, descrisse l'intero sviluppo dell'emosporidio malarico degli uccelli dietro copulazione degli elementi sessuali. Che poi la malaria si contraesse dalle zanzare per inoculazione era fede di vari autori quando BIGNAMI nel 1897 con validi argomenti la confermò. Intanto comparve la classica monografia delle zanzare per opera del prof. FICALBI. Dopo ciò GRASSI, BIGNAMI e BASTIANELLI cogli anofeli infettati di sangueumano malarico infettarono gli uomini sani con risultati di evidenza irrecusabile. GRASSI studiò lo sviluppo dei parassiti insieme con BIGNAMI e BASTIANELLI ed ammisero un rapporto *indispensabile* per la malaria tra l'anofele e l'uomo.

Se non che siffatto rapporto non fu provato tale. Esistono difatti per le dimostrazioni di CELLI, dello stesso GRASSI e specialmente del NUTTAL, regioni più o meno estese in cui pure esistendo uomini ed anofeli non v'è malaria. NUTTAL di più asserisce che in questi stessi luoghi ha preesistito l'infezione malarica. È dimostrato inoltre sicuramente che viaggiatori giunti su terre malariche disabitate, hanno contratto la febbre, senza che prima di essi vi fosse stato mai altro uomo.

Questa la genuina esposizione dei fatti, degli uomini e delle date. Non soltanto i clinici ma tutti dopo ciò possono farsi giudici delle singole parti di merito che tornano ad ognuno di cotesti scienziati di pieno diritto.

(2) Nella mia Clinica, dove i casi di malaria sono tenuti come in una battaglia il fuoco di fila, ho sempre intensamente studiato cotesto argomento.

Eppure taluni fra i neoterici fanno questo mirabile ragionamento: l'anofele trasmette la malaria (attenti alla conseguenza); dunque la malaria non si prende che per la puntura dell'anofele.

Siffatta maniera di raziocinio non può essere ammessa dall'Assemblea legislativa, la quale, naturalmente, nel fare le leggi, non può abbandonare i canoni della logica; ma deve, coi canoni della logica, trovare il fondamento del vero.

Dunque ciò non sta. E tanto è vero, che l'esclusione di ogni altra ragione, in una formula inesatta, ci porterebbe a questo vantaggio, di progredire a rovescio ventidue secoli indietro; perchè, trecento anni prima di Cristo, Ippocrate aveva detto che è forza distruggere le paludi, o farsi dalle paludi distruggere; ed aveva soggiunto: *stagnantes aquas perniciosas esse.*

E qui spunta per alcuni neoterici un giocondo sorite:

La palude genera l'anofele,
L'anofele genera la febbre,
Dunque la palude genera la febbre!...

Prima di me il mio nobile amico il prof. GERHARDT, clinico medico a Berlino, aveva dal sangue di un malarico inoculato nell'uomo sano riprodotto la febbre. Io sono andato co' miei Aiuti (dottori GUALDI e ANTOLISEI) molto al di là, riproducendo non solo la febbre, ma, ciò che più monta, il tipo; cotalchè dal sangue di un terzanario ho riprodotto nell'uomo sano la terzana, dal quartanario la quartana, dal quotidiano la quotidiana e fino dal malato di subcontinua la subcontinua. Questi esperimenti luminosi non solo mi permisero di determinare approssimativamente bene il periodo d'incubazione, ma fornirono al prof. GOLGI la prova irrecusabile del modo geniale ond'egli spiegò il mistero del periodo nelle febbri in cui è tipicamente manifesto. E quando la Clinica, da me diretta, dimostrò nella perniciosità del tipo subcontinuo la inapplicabilità del criterio dell'esame del sangue, quest'insigne patologo venne nella mia scuola ad accertarsi dei fatti coi propri occhi ed a proclamare, con una lealtà pari al valore, il primato della Clinica in tutte cosiffatte questioni, rendendo di pubblico dritto il giudizio suo in una lettera diretta a me.

Ora io mi domando: quando GERHARDT a Berlino ed io a Roma riproducevamo le febbri malariche, inoculando il sangue di un uomo infermo nell'uomo sano, o le zanzare non vi erano o le zanzare eravamo noi? Basterebbe questo solo fatto per dimostrare logicamente inammissibile l'affermazione che la febbre intermittente malarica non si prenda se non per la puntura dell'anofele.

Nè qui si è limitato il nostro lavoro. Con la grafica e col termometro abbiamo corretto il nosografismo antico. Con gli esperimenti quotidiani abbiamo descritto il meccanismo dell'infezione nel duplice fulcro dell'emodiscrasia morfologica e chimica: e molte altre cose abbiamo fatto fra le quali non parleremo che di una. Allorchè per tanto felice progredire degli studi scientifico-pratici nell'argomento malaria, ci chiedevamo perchè non si potesse studiare qualche modo più pronto, più efficace, più sicuro di vincere la grave infezione, memori di quanto noi primi dimostrammo che la malaria colpiva direttamente il globulo sanguigno, quando ancora a nessuno balenava il sospetto di trovarvi un parassita, ideammo l'ardimento di mettere ad immediato contatto del sangue, per la via delle vene, il farmaco eroico ed ottenemmo successi insperati. ROBERTO KOCH, fra altri molti, ne fu egli stesso testimone quando, visitando malarici nell'Ospedale di S. Spirito, avendo chiesto gli si serbasse per l'indomani il cadavere di un agonizzante, *dopo pochissime ore lo rivide,* quasi incredulo, ridonato alla vita miracolosamente col chinino iniettato nelle vene.

Ora, siccome abbiamo detto che tre elementi sono necessari: la terra palustre, l'uomo e la zanzara, non può essere dal legislatore italiano dimenticata la terra e l'acqua. E tanto è vero che non può essere dimenticata la terra e l'acqua, che gli stessi assertori della zanzara, come unico veicolo di febbre iutermittente, designano la zanzara di palude.

Dunque dinanzi a noi ci sono tre elementi di calcolo: uno fisso, la palude; e due mobili, l'uomo e la zanzara.

Ma se la zanzara infetta l'uomo e l'uomo infetta la zanzara, chi infetterà tutti e due?

La palude è un termine assolutamente necessario! Io non parlo per orgoglio di clinico, parlo per dovere di deputato. E parlo qui ad un'assemblea alla quale m'inchino; ma innanzi la quale debbo, per coscienza, dire quanto so intorno ad un argomento scientifico che forma la base di una legge sua.

Ora, così stando le cose, è certo che i fondamenti della legge debbono essere modificati in ordine alla genesi malarica.

Tra gli avvedimenti che il Consiglio di sanità aveva suggerito, vi era precisamente quello ricordato dall'egregio collega VALERI; precisamente quello (1). Ma, siccome della terra pare a taluno possa farsi a meno, circoscrivendo tutta l'azione della legge tra l'uomo e la zanzara, la zanzara e l'uomo; e giulebbandosi, dentro questo circolo vizioso, una dottrina esclusiva che, come tale, non sarà mai vera; così si dimenticano tutte le cautele e tutti i precetti che sono stati dati per migliorare le condizioni locali.

E noi abbiamo affermato che la malaria è autoctona; la malaria si calpesta coi piedi, la malaria non si diffonde a notevole distanza, la malaria non si eleva a notevole altezza, essendo tutto questo il portato della esperienza di secoli. Chi distrugge, o signori, queste fonti di verità? Ma forse che quando voi, anche non medici, con gli occhi vostri vedete i fatti stessi e potete attestarli, non avrà la fede vostra almeno il valore di una testimonianza, che deve essere anch'essa ascoltata in una questione siffatta?

Ed io potrei citarvi a migliaia esempi, nei quali di zanzare non ci era nemmeno l'effigie, e la febbre intermittente è stata presa. È accaduto anzi dentro casa mia a mio figlio, ora sotto-segretario di Stato per l'agricoltura. Si faceva uno scavo nella via del Monte della Farina. Egli aveva le sue finestre prospicienti sulla strada. Al Monte della Farina non c'è stata mai l'idea di una zanzara; ma forse per una di queste finestre tenuta un po'

(1) Le terre prese a prestito per l'aggere delle linee ferroviarie che organizzano a lato di queste il padule.

troppo aperta durante le ore serali, mio figlio ha contratto le febbri intermittenti e ci è voluto molto per liberarlo.

Andategli un po' a domandare, o signori (se lo credete capace di dire la verità, e giudicare un fatto accessibile a tutti), andategli a domandare se sia stato punto dalle zanzare? E poi: chi di noi non conosce taluno di questi avvenimenti? Chi non sa che le febbri malariche sono scomparse tante volte solo per mutare di acqua potabile? Oggi si nega anche questo; ma per negare è facile, non è così facile fornire la prova della negativa.

Che vi possano essere febbri intermittenti malariche contratte da acque malsane, c'è un esempio storico da non mettere in dubbio; esempio che si fonda sopra un ordine dato dal Governo francese per verificare i fatti narrati nell'opera dell'illustre Boudin. E i fatti sono questi.

Nel mese di luglio 1834, il naviglio sardo denominato *Argo*, partito da Ippona, ed avente a bordo 120 soldati di eccellente salute, dopo alcuni giorni di viaggio, arrivò a Marsiglia, ma fu inviato immediatamente al lazzaretto, perchè 13 di questi soldati erano morti durante la traversata: e 90 dovettero entrare nell'ospedale di quella città. Tanto gli estinti quanto i viventi risultò che erano stati colpiti da febbri gravissime di malaria per tipo e per forma diverse. Tra queste vi furono la perniciosa colerica, la perniciosa epilettica, la tetanica, la comatosa ed altre specie di perniciosa che per incanto guarivano con l'amministrazione di sali dei chinino.

Mentre tanto danno accadeva tra i soldati, tutto il personale addetto al naviglio godeva salute perfetta. Quale la differenza (ecco l'obbietto della inchiesta francese), quale la differenza tra i soldati e gli uomini addetti al naviglio? Fatta una ricerca accuratissima, per opera del Governo, evidente apparve agli occhi di tutti che gli uomini addetti alla nave avevano conservata intera la loro salute per avere attinto l'acqua potabile a purissima fonte, acqua che custodivano gelosamente. Invece i poveri soldati, che avevano attinta acqua a fonte impura, avevano essi soli dato l'esempio di tanta perniciosità, di tante malattie e di tante morti.

Ora, o signori, come potreste negare fede anche a questo, senza provarmi che le zanzare veleggiassero in alto mare, o che avessero punto soltanto i soldati e risparmiato tutto il personale del naviglio?

Ma è forza tornare alla logica, o colleghi legislatori; e però negli elementi della legge che andiamo a fare non dimentichiamo la terra in condizione palustre, nè l'acqua, quando sieno emendabili come nel caso detto dall'onorevole Valeri: caso che, ripeto, venne anche additato dal Consiglio superiore di sanità.

Nelle nostre campagne vi sono certe condizioni emendabilissime sopra una limitata zona di terreno: specchi superficiali di acqua, piccole valli,

che con un facile pianeggiamento e facile disciplina delle acque potrebbero risanarsi con immensa utilità di coloro che vi lavorano sopra.

Io che ho detto e ripetuto sempre che in Italia ci sono ministri, ma non ci sono Ministeri e che il paradosso è spiegabile, vorrei adesso se non fosse infermo quel nobile uomo e quell'alto intelletto di SILVESTRO PICARDI, che dal Ministero di agricoltura fosse spedita al Ministero dell'interno quella statistica delle bonifiche che esso ha fatto, senza difesa speciale dalle zanzare, ma avviando meglio le acque, provvedendo meglio alle abitazioni, confortando i contadini con un po' di chinino e con un cibo più proprio. Ed allora il ministro dell'interno avrebbe veduto che, anche senza prendere di mira le zanzare, la febbre aveva diminuito del 60 per cento. È un altro ministro italiano che ha fatto questo conto; è un'altra statistica. E ho piacere di vedere uno dei rappresentanti degnissimi di quel Ministero, che può confermare le parole che io dico (1).

(1) Ecco i dati più importanti che si rilevano dalla statistica citata:

I. *Casi di malaria in due periodi di osservazione: prima e dopo le iniziate bonifiche e senza speciale difesa contro le zanzare.*

Zona	Triennio	Popolazione	Casi di malaria
Destra del Tevere	1888-90	11,624	1976 prima delle iniziate bonifiche
	1897-99	12,282	1092 dopo delle iniziate bonifiche
Sinistra del Tevere	1888-90	11,509	3029 prima delle iniziate bonifiche
	1897-99	17,641	1128 dopo delle iniziate bonifiche

II. *Colpiti da febbri gravi e da perniciose negli anzidetti periodi nelle zone di bonifica.*

Triennio	Anno	Febbri gravi	Perniciose
I prima delle iniziate bonifiche	1888	472	37
	1889	460	35
	1890	462	36
II dopo le iniziate bonifiche	1897	45	4
	1898	149	2
	1899	16	2

Dunque se ciò è vero, è forza introdurre in questa legge il triplice elemento, cioè a dire: la terra, la zanzara e l'uomo, ed a questi provvedere per quanto è possibile; perchè i lievissimi avvallamenti e gli specchi d'acqua possono essere emendati senza grandi spese.

Io non parlo dei grandi, immensi lavori di bonifica (per questi so che vi è una legge e ci vogliono dei milioni), ma parlo dei piccoli lavori di pianeggiamento in determinate terre. E vi ripeto qui ciò che l'esperienza clinica ha sancito; cioè che la malaria è autoctona, che si calpesta coi piedi, che non si eleva grandemente, che grandemente non si diffonde, e che quindi ci sono anche opere di bonificamento da fare sul luogo e sul posto, che costano poco e che dovrebbero essere contemplate nella legge. Dunque, o signori, voi comprenderete che me non muove se non il culto della giustizia e della verità in siffatta questione.

E lodati gli iniziatori della legge, lodo per la parte che lo concerne anche lo scopritore di quella specie di zanzare che può essere più delle altre di nocumento: non lodo la relazione, perchè non tiene alcun conto di tutto ciò che ha suggerito il Consiglio superiore di sanità. Questa trascuranza mi pare non possa permettersi dal Ministro dell'interno, a meno che non dichiari il Consiglio superiore di sanità essere un consesso inutile.

Se ciò fosse, allora in presenza del Parlamento dovrei dichiarare che fino da questo punto non sono più il presidente di quel Consiglio: ma se la dottrina, l'esperienza, la filantropia, il desiderio del bene deve essere tutto in quest'opera civilissima e santa, allora non dobbiamo per un neotericismo esclusivo sacrificare tutto ciò che l'esperienza dei secoli e quella di ogni giorno sotto gli occhi nostri c'insegna.

III. *Differenza prima e dopo l'iniziato bonificamento.*

Triennio	Territorio funestato da perniciose	Territorio immune da perniciose
1888-90 prima delle iniziate bonifiche	Ettari 11,888	15,677
1897-99 dopo le iniziate bonifiche	Ettari 1,191	26,354

Per questi dati di fatto raccolti con la maggior cura e diligenza si può ritenere che le migliorate condizioni igieniche nel rapporto della malaria nell'Agro romano si debbano attribuire al prosciugamento dei terreni acquitrinosi, ad un regime razionale delle acque da stagnanti rese spesso correnti, al razionale impianto delle colture, dei prati artificiali, alberature, alla provvista delle acque potabili, al miglioramento delle abitazioni, dell'alimentazione ed alle maggiori cure igieniche che sono rese ai coltivatori nelle tenute bonificate.

Dunque è mestieri tener conto nella legge dell'elemento dimenticato e di ciò che possa e debba farsi su questo per difendere i nostri operai, pur confortati dal chinino ed anche difesi contro una pericolosa specie di zanzare. Ecco ciò che io domando; nè mi pare eccessiva la richiesta, tanto più che in argomento di tal genere (e possiamo ben dirlo a voce alta) l'Italia è stata molte volte maestra; ed essa oggi è guardata da tutto il mondo civile, come quella che disgraziatamente ha il triste privilegio della malaria, più di qualsiasi altra nazione.

Se una legge di sanità deve uscire da noi, essa deve essere meno incompleta che sia possibile; e riuscirebbe certo non completa se si tenesse conto soltanto delle zanzare e dell'uomo, e nessun conto della terra d'onde scaturisce il mal germe.

Io potrei assai dilungarmi e dar prove all'infinito; ma questo non ne è il momento. Parlo al Corpo legislativo e dico: se fate una legge, fatela tale che onori voi e procacci il vero bene dei nostri poveri agricoltori, cui tutti in quest'aula amiamo del pari. Ma nel bandire questa legge guardiamoci dalla irrazionale pretesa di far dimenticare uno degli elementi necessari per la soluzione del problema, cioè le condizioni autoctone del terreno malarico, dalle quali rampolla il primo germe, che poi può essere comunicato agli anofèli dagli uomini e viceversa agli uomini dagli anofèli.

Quando la Commissione ebbe riconosciuto giusto di includere nella legge anche dei provvedimenti per il terreno malarico, così riprese l'O:

Io sono più che lieto che gli autorevoli membri della Commissione abbiano riconosciuta la necessità e la giustizia di comprendere in una legge di questo genere, per quanto in confini limitati, anche l'elemento del terreno. Pur senza ringrandirla troppo, bisogna stare alla questione pratica, e se non dimentichiamo questa, null'altro ho da desiderare. Soltanto avverto che, nell'articolo 10 di un disegno di legge che ebbe il suffragio del Consiglio superiore di sanità era detto così: « Nelle regioni malariche e nei terreni dotati di favorevole altimetria, salve le disposizioni della legge sulle bonifiche, e salvi gli usi di irrigazione e di coltivazione, i proprietari hanno l'obbligo di dare scolo naturale alle acque, che altrimenti formerebbero pozze, ristagni, specchi di acqua acquitrinosi in sparse e separate piccole depressioni di suolo ».

Si capisce bene che ciò non appartiene al grande bonificamento; sibbene costituisce il piccolo bonificamento locale del terreno su cui dovrà lavorare il nostro agricoltore. Se dunque noi lo difendiamo dalle zanzare, e se gli diamo il chinino, perchè non dobbiamo tentare almeno di asciugare

(ciò che può farsi con lieve opera) quegli specchi superficiali d'acqua che noi sappiamo essere recisamente i fomiti fissi della malaria? Io dunque mi compiaccio che la Commissione si sia accordata su questo punto.

In quanto poi al chinino, giacchè l'egregio relatore ha voluto citare il mio nome, io so bene che il chinino è certamente il rimedio sovrano, il *divinus cortex* contro le febbri malariche di ogni tipo; ma s'incontrano del pari molte e molte febbri le quali sono assolutamente refrattarie al chinino, e che dovrebbero pure essere curate. Questo è un altro punto, sebbene la base sia sempre quella. Infatti dal momento che è venuto fuori l'anofele, è venuto fuori anche l'esanofele, e l'esanofele, se mai i nostri egregi colleghi non lo sapessero, è precisamente la mistura BACCELLI, che ha venticinque anni di esistenza. Ora è a credere che in favore di questi poveri diavoli, su cui il chinino non agisce più, non sarebbe possibile fare qualche cosa, che meglio provvedesse alla sua salute? Perchè limitarsi esclusivamente alla parola « chinino? » Ecco un altro punto sul quale io inviterei l'onorevole Commissione a riflettere; ma ciò per amore e per accordo, non per ostilità, che, sant'Iddio!, non ci può essere davvero fra noi. Per amore e per accordo; affinchè dalle nostre discussioni venga fuori una legge, la migliore possibile, che giovi davvero all'umanità e che onori l'assemblea legislativa del Regno. Spero che accetterete di studiare anche questo punto, perchè v'ha una possibile soluzione; e non ho altro da dire (1).

*
* *

L'on. G. BACCELLI propose egli stesso l'articolo aggiuntivo, che doveva completare la legge. Esso fu nella sua quasi totalità accolto dalla Commissione e così proposto dal relatore, on. Celli:

Art. 6.

Nelle regioni malariche e nei terreni dotati di favorevole altimetria (salvo le disposizioni della legge sulle bonifiche e salvi gli usi di irriga-

---

(1) La proposta concreta, regolarmente firmata da quindici deputati, fu la seguente:

« La Camera rinvia alla Commissione il disegno di legge perchè tra gli elementi produttivi della malaria prenda a considerare anche le condizioni del terreno segnato come malarico.

« BACCELLI G., BACCAREDDA, VALERI, NOCITO, FALCONI G., SAPUPPO, MAJORANA, GRASSI-VOCES, LIBERTINI P., PARLAPIANO, SILI, CAO-PINNA, MARESCALCHI-GRAVINA, MAURIGI, LICATA ».

La proposta sospensiva dell'onorevole BACCELLI fu approvata.

zione e di coltivazione) i proprietari hanno obbligo di facilitare lo scolo naturale delle acque che altrimenti farebbero pozze, ristagni e specchi d'acqua stagnante in piccole depressioni del suolo artificialmente create.

Gl'imprenditori di strade e canali eviteranno, per quanto è possibile, l'apertura di cave di prestito nelle quali, abbandonate, venissero a ristagnare le acque, nonchè la formazione di ristagni nei piccoli avvallamenti di terreno ».

. . . .

*
* *

A sostegno di esso l'on. Baccelli aggiunse queste altre efficaci parole che decisero immediatamente per la sua approvazione.

. . . .

Nella tornata di ieri si discusse molto opportunamente intorno a questo articolo che poi, per una felice combinazione d'intenti, fu trovato giusto ed accolto. Nel proporre questo articolo fu fatta già una profonda distinzione fra le poderose opere di un grande bonificamento, che esigono molti milioni ed assidui lavori, e le piccole eventuali ineguaglianze di suolo, che adunano specchi d'acqua in superficie; nei quali piccoli specchi d'acqua alberga la malaria. Per quale ragione dunque non si dovrebbero accettare in una legge che ha per titolo: « Disposizioni per diminuire le cause della malaria », alcuni mezzi che, senza impiego di ingenti somme, possono essere adottati da quelli stessi individui che andranno a lavorare su terre da cui non dovrebbero essere avvelenati? Credete forse che, dando caritatevolmente il chinino, si soddisfaccia a tutte le giuste esigenze dei nostri poveri contadini? Limitandoci a ciò, mentre da un lato si porge il controveleno, dall'altro si appresterebbe il veleno; mentre adopreremmo un braccio a salvezza, con l'altro ammazzeremmo. Bisogna essere logici; se io avessi inteso che con questo articolo si potesse provvedere al grande bonificamento delle terre palustri, avrei errato; perchè certo non ne sarebbe questo il momento, non potendosi davvero affrontare una questione di immensa mole con i limitatissimi mezzi che sono a nostra disposizione. Per la qual cosa, circoscrivendo l'opera nostra, a quel poco che è possibile ora, mi pare non debbano costituire un ostacolo quei lievi pianeggiamenti di terra che eliminino le vallecule e gli specchi superficiali di acqua, e migliorino così quella terra su cui i nostri poveri agricoltori sono chiamati a lavorare.

Voi siete disposti con questa legge a dare loro il chinino e così provvedete agli effetti, e vi rifiutate poi di provvedere sopratutto alle cause,

almeno nei limiti circoscritti dei mezzi di cui si dispone! È necessario che facilitiate l'eliminazione almeno dei minori fomiti di malaria. Come si può temere che per dare esecuzione a questo articolo ci vogliano milioni di spesa? Qui non ci vuol nulla. Tutti conosciamo le nostre terre. I grandi ristagni sono pur troppo in più luoghi inespiabili; ed io non mi posso permettere in questo momento un lungo discorso per dimostrarvelo, e per dirvi tutto ciò, che secondo me, si dovrebbe fare per risolvere l'arduo problema del bonificamento agrario. Voi non avreste la pazienza di ascoltarmi, ed a me oggi ne mancherebbero le forze. Però possiamo circoscrivere la nostra azione a ristrette zone, ai minori specchi di acqua superficiali ed alle leggere vallecule che possono essere colmate con poche palate di terra. Anche queste costituiscono guai che sembrano piccoli, ma che in sostanza sono grandi: tutti sanno la differenza che passa fra le grandi arterie del nostro organismo ed i vasi capillari, ma sanno pure che il più importante lavoro fisiologico è compiuto da questi ultimi.

Ebbene, questi minori ristagni, per la diffusione della malaria rappresentano purtroppo i capillari del danno e quindi debbono essere eliminati con ogni mezzo: tanto più che non è difficile nè costoso.

Se questo articolo potesse essere veramente messo in pratica, si comincerebbe a fare qualche cosa di molto serio per i nostri poveri lavoratori ai quali non basta dare il chinino.

Ieri abbiamo fatto intorno a ciò una lunga discussione, dopo la quale la Camera è stata concorde e la Commissione ha accettato il mio concetto, conforme d'altronde a quello espresso dal Consiglio superiore di sanità: perchè vogliamo ora distruggere l'opera compiuta ieri con tanta concordia, perchè vogliamo immaginarci dispendi eccessivi, quando essi non esistono? Io pregherei l'onorevole amico Lucifero di tenersi pago delle mie parole.

Noi dobbiamo operare oggi con piccoli mezzi: ma non è possibile non considerare anche la natura del suolo.

Dunque lo prego di non opporsi a che questo articolo sia votato, perchè non sarà tanto il danno dei proprietari quanto egli crede; si tratta di piccole gore, che noi incontriamo nei nostri terreni molto facilmente, ma che anche in facile modo possono essere colmate.

II.

Istituto di anatomia patologica della R. Università di Roma
diretto dal prof. E. MARCHIAFAVA

Sulle variazioni degli elementi figurati del sangue nelle febbri malariche

Nota preliminare del dott. A. DIONISI, aiuto

comunicata nella seduta ordinaria del 2 dicembre 1900 alla R. Accademia medica di Roma.

Nelle numerose ed accurate indagini, eseguite sul sangue dei malarici, per fissare i caratteri delle anemie palustri, gli osservatori non hanno tenuto in debito conto le variazioni che si verificano nel numero degli elementi figurati, durante la febbre, in conseguenza, specialmente, delle modificazioni del calibro dei vasi e dei cambiamenti nella concentrazione e diluizione del sangue. Il sangue del polpastrello del dito ha sempre fatte le spese di tutte le esperienze; malgrado si sapesse che con la puntura del polpastrello del dito s'incontra ordinariamente lo strato vasale subpapillare [Oertel (1)], che risulta di vasi fini e che questi vanno soggetti a oscillazioni rapide e frequenti del loro contenuto. Difatti è noto, che il crampo e il rilasciamento dei vasi fanno variare il numero degli elementi figurati del sangue, come pure è accertato dalle ricerche di Maragliano (2) col pletismografo di Mosso e di Herz (3) coll'onicografo, che all'inizio della febbre si verifica il restringimento di tutti i vasi della pelle, il quale va aumentando fino a che la temperatura raggiunge il suo massimo, e che sul declinare della febbre segue la dilatazione dei vasi stessi.

Basta ricordare le convincenti esperienze di Picquard e Malassez (4), di Lesser (5), di Nasse (6), di Cohnstein e Zuntz (7) e dei fratelli Bleibtreu (8), i quali, provocando, con mezzi vari, alternativamente dilatazione e restringimento di dati territori vascolari, osservavano aumento o diminuzione del numero dei globuli rossi e dell'emoglobina nel sangue di quei territori.

E nella stessa maniera A. v. Decastello e Czimer (9), stimolando nei conigli i nervi vasocostrittori, ottenevano la diminuzione dei leucociti, mentre con la dilatazione dei vasi non riuscivano ad esercitare alcuna influenza sul numero di essi.

Così non si può trascurare, nell'eseguire le misure degli elementi figurati del sangue, di tenere in calcolo che la concentrazione e diluizione del sangue stesso variano in maniera notevole [Matzinger (10)]. Si sa, per esempio, che, durante il brivido, si ha concentrazione del sangue per l'au-

mento della secrezione urinaria e durante il calore e il sudore la si verifica, per l'aumentata eliminazione d'acqua per la pelle e per i polmoni [Reinert (11)].

Con lo scopo di ovviare ad una delle principali cause d'errore accennate, cioè ai cambiamenti troppo frequenti e notevoli di calibro che accadono, a preferenza, nei piccoli vasi; mi proposi, tentando di rifare lo studio dell'anemia malarica, di trar partito dei risultati di osservazioni contemporanee del sangue dei piccoli vasi del polpastrello del dito e delle vene del braccio.

Con questo intento spillavo il sangue dalle vene del braccio, di solito dalla cefalica o dalla mediana-cefalica con una siringa di Banti, ne diluivo, con la soluzione normale di cloruro di sodio o con l'acido acetico al 33 %₀ o con l'acqua distillata, la quantità necessaria per la conta dei globuli rossi e dei globuli bianchi e per la determinazione dell'emoglobina, ed eseguivo i preparati, che lasciavo a sedimentare su un piano di vetro livellato.

Facevo intanto spicciar fuori sangue dai vasi subpapillari del dito medio, lo sottoponevo allo stesso trattamento del sangue estratto dalla vena del braccio, ed eseguite le conte degli elementi figurati e il dosaggio dell'emoglobina, stabilivo il confronto tra i risultati delle misure fatte sul sangue delle vene e dei piccoli vasi. Malati di terzana estivo-autunnale primitivi e recidivi, di terzana comune e di quartana, tanto primitivi che recidivi, furono oggetto delle mie ricerche. Con lo scopo di unificare la misura per i vari elementi del sangue, alle cifre ottenute con le conte sostituivo il loro rapporto con le cifre, fissate come normali da Vierordt (12). Perciò il numero dei globuli rossi era espresso dal rapporto tra la cifra determinata coll'osservazione e quella che rappresenta il valore normale 5,000,000: il numero dei leucociti dal rapporto tra la cifra trovata e 6000: quello dei leucociti polinucleati dal rapporto tra la cifra determinata e quella normale 4782, i mononucleati dal rapporto tra la cifra trovata e il numero normale 1218; e così per l'emoglobina e per il valore globulare.

Nell'apprezzare i risultati, per non correre rischio di esser tacciato di soverchia fede nella precisione dei reperti, ho tenuto conto solo di grandi oscillazioni e ho distinto dell'ipoglobulia, dell'ipocromoemia e della leucopenia due gradi: *notevole* se la cifra dei globuli rossi è compresa al disotto di 0. 60, *discreta* s'è compresa tra 0. 60 a 0. 80.

I valori compresi tra 0. 80 e 1, li ho considerati come normali, o pressochè tali.

L'opportunità delle mie ricerche è dimostrata dallo stato della questione, che riassumo brevemente.

*
* *

Gli elementi figurati del sangue nei malarici sono stati oggetto di studio lungo e paziente. Le variazioni numeriche dei singoli elementi figurati,

le alterazioni della loro struttura e della loro resistenza e i cambiamenti del peso specifico del sangue furono indagati con ogni cura, per segnare le note caratteristiche di questa anemia e darne la misura.

Kelsch (13 e 14) pel primo dimostrò come variava il numero dei globuli rossi e dei globuli bianchi nell'infezione malarica, usufruendo di malati di febbri semplici, acquisite recentemente, o da qualche tempo, di individui colti da febbre perniciosa e di cachettici.

Egli compì in due anni le sue ricerche, occupandosi prima in modo speciale delle variazioni che subiscono i globuli rossi, e poi di quelle dei globuli bianchi; e stabilì alcuni caratteri dell'anemia malarica, che sono stati accettati, fino ad ora, senza discussione.

I. Vi sono poche malattie, egli scriveva, che producono una oligocitemia tanto rapida, come le febbri palustri nei focolai endemici; e ne forniva le prove coi risultati delle sue indagini sul sangue di malati di febbri semplici e perniciose.

Così, in soggetti, colpiti di recente dalla febbre palustre, constatava, dopo un accesso febbrile, la diminuzione di un milione di globuli rossi (vedi osservazioni I e IV), e in 4 giorni di febbri la perdita di 2 milioni (osservazione III) per millimetro cubico di sangue.

II. In casi d'infezione non recente, trovava mezzo milione in meno (vedi osservazione V), dopo quattro giorni di febbre; poco più di mezzo milione, sempre in meno, dopo un accesso di 24 ore (osservazione VIII), perciò una diminuzione inferiore a quella delle infezioni recenti.

Dopo uno accesso pernicioso più di un milione di globuli rossi veniva a mancare nel sangue circolante, per ogni mm. cubo (osservazione XXXI).

Nel fare queste determinazioni però Kelsch trascurava alcune cause d'errore.

Così, per esempio, tra le infezioni recenti si trova l'osservazione I che si riferisce a un cardiopaziente, da lui esaminato durante la 1ª recidiva. Kelsch seguì due accessi quotidiani e praticò tre conte di globuli rossi: la 1ª nella apiressia che tenne dietro al 1° accesso osservato, la 2ª nell'acme del 2° accesso e la 3ª finalmente quando l'accesso era finito. Nella 3ª conta rinvenne un milione di globuli rossi in meno della prima.

Ora sapendo, per la dimostrazione fornitane da Grawitz (15), che un lieve disturbo di circolo può indurre notevoli turbamenti nella composizione del sangue, per quanto si riferisce al numero degli elementi figurati, è agevole intendere perchè un cardiopaziente non sia soggetto adatto a conclusioni rigorose.

Così dall'osservazione IV lo stesso Kelsch rileva la differenza di un milione in meno, dopo un accesso, a 24 ore di distanza dal precedente, sottraendo la cifra determinata verso la fine dell'accesso, quando la tem-

peratura era di 37. 4, dalla cifra determinata all'inizio dell'accesso con la temperatura di 41. 4.

Ora si sa, che tanto all'inizio, che alla fine dell'accesso febbrile avvengono per la febbre modificazioni nel calibro dei piccoli vasi e nella pressione del sangue, che hanno influenza sul numero degli elementi figurati del sangue circolante: perciò non si può accettare come termine del paragone una cifra di per sè stessa variabile. Nè pare rigorosamente determinato l'altro termine di paragone, se si considera che alla fine dell'accesso, altri cambiamenti si verificano, che influiscono sul numero degli elementi solidi.

Per fissare che un malato di malaria possa perdere due milioni di globuli rossi in quattro giorni, Kelsch conta il numero dei globuli rossi in un malarico diarroico e trova 5,202,900. Da questa cifra è sottratta quella rinvenuta all'inizio di un attacco febbrile, svoltosi quattro giorni dopo e che è 3,359,748 e la differenza di due milioni circa rappresenta la perdita subita in quattro giorni. Considerando che « per sudori o diarree sierose il sangue rimane ispessito momentaneamente e perciò per qualche tempo è dissimulata la cifra reale dei globuli rossi » come Kelsch scrive in proposito a pag. 766, non si intende come egli stesso approfitti di questo termine di confronto: nè si capisce perchè utilizzi la cifra trovata all'inizio dell'attacco come secondo termine, dimenticando che, per lo stato di contrazione dei vasi, la cifra dei globuli rossi deve diminuire.

Nello studio delle infezioni non recenti si notano gli stessi peccati e così pure in quello delle perniciose, nelle quali l'esattezza delle determinazioni era ostacolata di solito dallo stato diarroico o dal vomito, che sono cause di grave perturbamento nel numero degli elementi figurati del sangue.

Perciò alle cifre determinate da Kelsch e che servirono per stabilire la rapidità dell'anemia palustre, si può accordare solo un credito relativo, non avendo egli tenuto conto nelle sue determinazioni di alcuni fattori, che, indipendentemente dalla infezione malarica, alterano il numero degli elementi figurati del sangue.

Tutti si conviene però nel riconoscere, che i dati forniti dallo stesso Kelsch, sulle variazioni dei globuli bianchi, sono di fondamentale interesse, come pure le esperienze praticate, per stabilire la patogenesi del tumore di milza.

Andrei troppo per le lunghe se volessi intrattenermi su di esse.

*
* *

10 anni fa pubblicai (16) i risultati di parecchie ricerche sulle variazioni dei globuli rossi e dei globuli bianchi nell'infezione malarica.

Studiai febbri estivo-autunnali primitive e potei stabilire che, durante il

(16)

brivido di queste, la cifra dei globuli rossi dei piccoli vasi s'abbassa (vedi caso 8° pag. 2); che alla fine dei primi accessi febbrili si constata una riduzione di globuli rossi, che può giungere fino a 910 mila (osservazione IX, pag. 11), e che negli accessi successivi la riduzione è minore.

Notai pure la persistenza della stessa cifra dei globuli rossi, anche alcuni giorni dopo che la febbre era cessata (oss. VIII e IX) o la diminuzione, come nell'oss. III.

Solo in un caso di febbre malarica sperimentale potei notare ricostituzione rapida.

Nelle febbri perniciose dimostrai uno stato anemico intenso durante la febbre e dopo l'accesso.

Rilevai pure che la cifra dei globuli rossi tendeva a elevarsi con rapidità dopo gli attacchi gravi, anche se persistono le febbri, ed ebbi occasione di confermare, seguendo due casi di febbre malarica per due mesi, che nel sangue, impoverito di globuli rossi, gli accessi ne provocavano solo lieve diminuzione.

Le stesse ricerche feci per la terzana comune e la quartana, dimostrando che la ricostituzione del sangue avveniva più rapidamente in questa, che nelle febbri estive.

Ma le mie ricerche avevano di mira un'altra questione. In quel tempo, mentre *Marchiafava* e *Celli* s'industriavano a dimostrare l'esistenza del gruppo delle febbri estivo-autunnali, e che queste erano determinate da un parassita specifico, io mi provavo a contribuire a questa dimostrazione, studiando che cosa accadeva degli elementi del sangue, quando si rinvenivano le fasi giovani e adulte del parassita estivo-autunnale, o le forme semilunari, o le quartanarie, terzanarie, ecc.; quindi, più che di portare un contributo alla questione dei caratteri dell'anemia malarica, avevo lo scopo di far constatare, come l'anemia fosse in rapporto colle forme parassitarie e come differisse nei varii tipi di febbri, determinate da parassiti specifici.

Come si vede da questo rapido esame, le cognizioni acquisite sulle vicende del numero dei globuli rossi in varii momenti dell'accesso febbrile, e appena cessato questo, erano ancora incomplete, e perciò si era incoraggiati a tentare delle ricerche.

Era pertanto necessario determinare contemporaneamente la quantità di emoglobina, pur tenendo conto degli esatti risultati di Rossoni (18), e cercare di stabilire con valori assoluti i cambiamenti ai quali erano sottoposti i globuli bianchi, sulla sorte dei quali già molto era noto, principalmente per i lavori di Kelsch, Golgi (19), Bastianelli (20) e Vincent (21).

Precisata così la ragione delle mie ricerche e il metodo, in esse seguito, ne espongo brevemente i risultati.

Febbre terzana estivo-autunnale. — Dalle medie delle misure, fatte durante gli accessi di febbre terzana estivo-autunnale primitiva, alla 3ª, alla 7ª, alla 13ª, alla 18ª, alla 22ª, alla 24ª, alla 31ª, e alla 36ª ora, ho tratte le conclusioni seguenti:

Il numero dei globuli rossi durante l'accesso febbrile subisce, nei piccoli vasi, lievi oscillazioni, alle prime ore dell'accesso, e notevoli dalla 18ª alla 36ª ora. Così occorre di vedere, che il numero di essi, notevolmente ridotto alla 18ª ora, ridiventa normale alla 24ª ora e si riduce ancora discretamente dalla 31ª alla 36ª ora.

Nelle vene invece fino alla 36ª ora la riduzione è discreta e costante: in quest'ora diventa notevole e si ha come una crisi di ipoglobulia.

Coincidendo il momento della riduzione, per quanto di grado differente, nei piccoli vasi e nelle vene, si sarebbe indotti ad affermare che verso la fine dell'accesso, si verifica una riduzione di numero dei globuli rossi; ma con determinazioni successive, fatte 2, 4, 8, 12, 17 ore dalla fine dell'accesso, si constatano nel sangue dei piccoli vasi le stesse oscillazioni, notate durante l'accesso, e nel sangue delle vene s'accentuano le oscillazioni del numero dei globuli rossi. Così, ad esempio, nei piccoli vasi di alcuni soggetti si constata, appena finito l'accesso, riduzione dei globuli rossi, un'ora dopo il numero di questi ridiventa normale, 2 ore dopo si riduce ancora, 4 ore dopo risale e 12 ore dopo ritorna normale; e altrettanto accade nelle vene.

Perciò alla diminuzione rilevata tanto nei piccoli vasi che nelle vene, si deve dare il significato di una delle solite oscillazioni, che si verificano, durante l'accesso di febbre da malaria. E d'altra parte, le differenze che si notano tra il numero degli elementi dei piccoli vasi e delle vene si debbono riferire specialmente alla intensità maggiore delle variazioni nel lume dei piccoli vasi.

La quantità dell'*emoglobina* subisce di solito le stesse oscillazioni dei globuli rossi, tanto nei piccoli vasi, che nelle vene: solo eccezionalmente si allontana da questa norma.

Nei piccoli vasi, in alcune ore dell'accesso febbrile (18ª e 36ª), alla diminuzione di globuli rossi non corrisponde eguale grado di riduzione dell'emoglobina. Così, alla 18ª ora dall'inizio della febbre, mentre è notevole la riduzione dei globuli rossi, è solo discreta quella dell' emoglobina. Alla 36ª ora invece l'emoglobina è notevolmente diminuita e i globuli rossi lo sono appena discretamente.

Nelle *vene*, d'altra parte, fino alla 36ª ora dell'accesso si ha corrispondenza perfetta tra la cifra dei globuli rossi e dell'emoglobina: alla 36ª ora con una notevole diminuzione di globuli rossi coincide solo discreta riduzione dell'emoglobina. Indicando, perciò, la diminuzione dei globuli rossi con la parola *ipoglobulia* e quella dell'emoglobina con la parola *ipocro-*

moemia, si nota in alcune ore dell'accesso, tanto nei piccoli vasi, che nelle vene, alla 18ª e 36ª ora nei piccoli vasi e alla 31ª ora nelle vene, che a un certo grado di *ipoglobulia* non corrisponde il grado stesso di *ipocromoemia*.

Ora, quando all'ipoglobulia discreta corrisponde l'ipocromoemia notevole è facile la spiegazione del fatto: si può pensare che in quel momento, circolando nei vasi della periferia, come risulta dall'esperienza, un numero maggiore di globuli rossi parassitiferi, che hanno certamente un valore globulare minimo, l'ipocromoemia debba essere di grado più elevato dell'ipoglobulia.

Questo prescindendo dalle numerose analogie rilevate da altri osservatori in altre condizioni: lo stesso fatto rilevò Wild (22) durante il puerperio, Weiss (23) studiando il comportamento dei globuli rossi e dell'emoglobina nei climi elevati, Werhowsky (24) nei conigli, tenuti per parecchi giorni in stufa, a temperatura gradualmente crescente, e Tumas (25) nel tifo.

Ma come interpretare il fenomeno inverso, che accade nei piccoli vasi alla 18ª ora e nelle vene alla 36ª?

La sola spiegazione probabile si trova, ammettendo che in quei dati momenti si produca una emoglobinemia passeggiera. Appena finito l'accesso, difatti, sì nei piccoli vasi, che nelle vene, scompare il contrasto notato tra la quantità dell'emoglobina e dei globuli rossi. Tale spiegazione trova un appoggio nell'ipotesi, emessa da Bignami (26) per la prima volta, che cioè molti globuli rossi muoiano precocemente, perdendo la loro emoglobina, che si dissolve nel plasma e viene poi eliminata come bile dal fegato.

Riassumendo, si può concludere che durante l'attacco febbrile e parecchie ore dopo la fine di esso, tanto nei piccoli vasi del polpastrello del dito, che nelle vene del braccio, si osservano oscillazioni, più o meno accentuate, del numero dei globuli rossi e della quantità di emoglobina.

Queste oscillazioni, che si riscontrano nei vasi della periferia del corpo, si possono spiegare, pensando, che, durante l'accesso di febbre e anche parecchie ore dopo, avvenga un'alterazione nella maniera di distribuirsi del sangue del febbricitante, e che precisamente sia inceppata la circolazione capillare degli organi interni; in modo che la quantità dei globuli rossi, che compie il circolo del corpo, vari in proporzione degli ostacoli, che si determinano nei capillari, preferito soggiorno dei globuli rossi parassitiferi, come si rileva dalle osservazioni di Marchiafava, Bignami (27) ed altri.

In favore di quest'alterata distribuzione ricordo l'opinione di Naunyn (28) e le esperienze di Breitenstein (29), il quale, negli animali sovrariscaldati, osservò una diminuzione notevole dei globuli rossi nei vasi della periferia del corpo, e invece un notevole aumento negli organi interni.

Trascorse parecchie ore dalla fine dell'accesso, qualche volta fin dalla

32ª ora, tanto nelle vene, che nei piccoli vasi, si constata discreta riduzione dei globuli rossi, che rimane costante, fino ad una settimana di distanza dalla fine dell'accesso febbrile. In eguali proporzioni appare ridotta l'emoglobina, sì nei piccoli vasi che nelle vene.

In rapporto alle piccole oscillazioni di temperatura, che si verificano dopo un certo numero di accessi febbrili, a distanza varia dagli accessi stessi, si può concludere, che esse turbano poco l'eguaglianza di composizione del sangue delle vene e dei piccoli vasi.

La cifra dei globuli rossi e la quantità di emoglobina si mantengono sempre basse, in questo periodo dell'infezione.

*
* *

Durante gli accessi febbrili, la quantità dei leucociti è sempre scarsa, tanto nel sangue dei piccoli vasi, che delle vene: però in queste non si verificano oscillazioni nel numero, sì durante l'accesso, che alcune ore dopo finito questo; nei piccoli vasi invece le oscillazioni sono molto rilevanti durante l'accesso e lo sono meno, ad accesso finito.

Quanto al comportamento delle due specie di leucociti poli e mononucleati, bene numerabili col metodo comunemente in uso, risulta dalle mie osservazioni che la leucopenia polinucleare è sempre notevole nei piccoli vasi e nelle vene. I mononucleati invece o conservano la loro proporzione normale o si raddoppiano, sì durante la febbre, che nelle prime ore di apiressia.

Fino a una settimana dopo la caduta della febbre, persiste la leucopenia.

Nelle febbri estive recidive, le oscillazioni nel numero dei globuli rossi, durante l'accesso, appaiono poco marcate nei piccoli vasi e nelle vene. Le misure furono eseguite 3, 4, 6, 7, 21, 25 e 30 ore dall'inizio. L'emoglobina si comporta come i globuli rossi, tanto nelle vene, che nei piccoli vasi. I leucociti sono assolutamente diminuiti di numero, tanto nelle vene che nei piccoli vasi: la diminuzione si riferisce solo ai polinucleati; i mononucleati invece conservano di solito la cifra normale e qualche volta nei piccoli vasi appaiono aumentati. Perciò poco sensibili sono i cambiamenti, che si verificano durante le febbri recidive.

Caduta la febbre, anche dopo 5 giorni dagli ultimi attacchi si notano oscillazioni dei globuli rossi, tanto nei piccoli vasi, che nelle vene, specialmente in quelli, e la loro cifra continua a rimaner bassa.

Analoghe oscillazioni si hanno nella quantità di emoglobina; qualche volta il grado di ipoglobulia non corrisponde a quello di ipocromoemia.

I leucociti, dopo alcuni giorni dalla fine degli attacchi febbrili, raggiun-

gono nei piccoli vasi la cifra normale, ma nelle vene i polinucleati rimangono sempre pochi, mentre i mononucleati superano, qualche volta, del doppio la cifra normale.

***

Terzana comune. — Negli accessi di terzana comune primitiva, tanto nei piccoli vasi, che nelle vene non si rivelano notevoli oscillazioni nella quantità dei globuli rossi e dell'emoglobina. Solo verso la fine dell'accesso, sì nelle vene che nei piccoli vasi, è dato rilevare un disquilibrio tra il numero dei globuli rossi e la quantità di emoglobina. Si ha, in questo periodo, nei piccoli vasi una crisi di ipoglobulia notevole, alla quale non corrisponde alcuna diminuzione dell'emoglobina: eguale contrasto si verifica nelle vene.

Durante l'accesso, l'ipoglobulia si mantiene sempre discreta: ma già alcune ore dopo la caduta della febbre, si manifesta un sensibile aumento dei globuli rossi i quali, alcuni giorni dopo, tanto nei piccoli vasi che nelle vene, raggiungono o s'avvicinano di molto alla cifra normale.

La stessa via segue l'emoglobina.

I leucociti subiscono oscillazioni notevoli, tanto nei piccoli vasi, che nelle vene del braccio: d'ordinario però la loro cifra si mantiene al disotto del normale, specialmente nei piccoli vasi, tanto durante l'accesso febbrile che alcune, ore dopo la fine. Notevole è la leucopenià polinucleare dei piccoli vasi e delle vene.

I leucociti mononucleati, durante l'accesso, sono notevolmente diminuiti nei piccoli vasi; nelle vene invece sono normali di numero, o superiori al normale.

Finito l'accesso, di solito i leucociti, tanto polinucleati che mononucleati, aumentano abbastanza rapidamente e, alcuni giorni dopo la fine della febbre, raggiungono la cifra normale nelle vene e nei piccoli vasi.

Questi risultati, paragonati con quelli ottenuti nello studio della terzana estiva, dimostrano che i cambiamenti, che si verificano nella composizione del sangue, hanno caratteri diversi nei due tipi febbrili.

Il carattere differenziale più saliente è che, durante l'accesso di terzana comune, avvengono poche oscillazioni nel numero dei globuli rossi, i quali circolano alla periferia del corpo; il che, secondo l'interpretazione da me proposta, indica che pochi disturbi si producono nella circolazione capillare. È da ricordare pure tra le differenze il fatto, che nei piccoli vasi appaiono diminuiti i leucociti mononucleati, mentre questi nelle vene conservano la cifra normale o la sorpassano.

Il grado di ipoglobulia che si raggiunge negli accessi di terzana comune è presso a poco come nella terzana maligna; ma nella prima la composizione del sangue si ristabilisce al normale molto presto.

*
* *

Nella *terzana comune recidiva* si verificano presso a poco gli stessi fatti che nella primitiva.

*
* *

Febbre quartana. Ho avuto occasione di studiare casi primitivi e recidivi, solo dopo l'accesso. Ho verificato gli stessi fatti che per la terzana, cioè oscillazioni dei globuli rossi e dell' emoglobina, leucopenia notevole, tanto nelle vene che nei piccoli vasi, specialmente in questi; leucopenia polinucleare costante e i mononucleati normali, o poco al disotto della norma.

*
* *

Mi son provato anche a stabilire nei vari tipi febbrili quali cambiamenti subiscono gli elementi figurati, durante il brivido, il sudore e il vomito ed ho avuta pure occasione di praticare le mie ricerche in un febbricitante, caduto in sopore.

I risultati furono come appresso:

Durante il brivido, nella *terzana estivo-autunnale primitiva* si nota ora lieve, ora notevole differenza in meno nel contenuto di globuli rossi nei piccoli vasi, paragonato a quello delle vene: diminuzione di leucociti polinucleati, tanto nei piccoli vasi che nelle vene, specialmente nei primi; raddoppiati i mononucleati nei piccoli vasi e aumentati poco più del normale nelle vene.

Nelle *recidive* di questo tipo febbrile si hanno risultati incostanti, quanto alle differenze di contenuto in globuli rossi nei piccoli vasi e nelle vene: è invece costante la leucopenia polinucleare e i mononucleati sono normali o superiori al normale.

Questi risultati concordano con quanto si poteva prevedere che sarebbe accaduto, specialmente per la contrazione dei piccoli vasi.

Nella *terzana comune* invece durante il *brivido*, non si rilevano differenze nel contenuto di globuli rossi e di emoglobina nei piccoli vasi e nelle vene: la leucopenia polinucleare è costante: i leucociti mononucleati sono in numero normale o superiore al normale.

Durante il *vomito* e durante il *sudore* si ha aumento notevole dei globuli rossi e dei leucociti nei piccoli vasi specialmente in seguito all'aumento di concentrazione del sangue.

Nel *sopore* colpisce la sproporzione tra il contenuto in globuli rossi delle vene e dei piccoli vasi. In questi si nota discreta ipoglobulia che è invece notevole nelle vene; ma nelle vene il contenuto d'emoglobina è superiore a quello dei piccoli vasi: notevole è la leucopenia poli e mononucleare e prevale la leucopenia polinucleare.

*
* *

Dalle mie ricerche sulla maniera come variano gli elementi figurati del sangue, nelle febbri malariche, parrebbe provato che durante gli accessi febbrili e alcune ore dopo la caduta di essi, avvengono oscillazioni notevoli dei globuli rossi e dell'emoglobina nelle febbri estivo-autunnali; appena sensibili e per lo più non apprezzabili nella terzana comune.

Queste oscillazioni, che si notano a preferenza nelle febbri gravi, a me pare che possano essere spiegate, ammettendo che la distribuzione dei globuli rossi nel sistema vasale si alteri gravemente in queste febbri e che la circolazione capillare degli organi interni, in modo speciale, sia resa difficile.

Addebito la causa principale delle oscillazioni a ostacoli nel circolo capillare, perchè tanto nei fini vasi, che nelle vene del braccio si osservano presso a poco le stesse oscillazioni; tolte quelle differenze nel contenuto, inerenti alla maniera con la quale si modifica il sangue per il crampo vasale, per la concentrazione, ecc. L'ostacolo sarebbe costituito dai globuli rossi parassitiferi, che per le alterazioni indotte in esse dai parassiti (Marchiafava e Bignami) circolano con maggior difficoltà dei globuli rossi normali, specialmente nei capillari. A sostegno di questa opinione, oltre i reperti anatomici dei casi di perniciosa (Bignami) che dimostrano l'accumulo dei parassiti nel sistema capillare degli organi, è il fatto che, in vita, il reperto parassitario del sangue dei fini vasi e delle vene, il più delle volte, non corrisponde a quello, di gran lunga maggiore, che si rileva nei capillari degli organi interni.

Nella terzana comune invece e nella quartana, e di qui forse la ragione perchè queste febbri non diventano mai perniciose, la distribuzione è poco alterata. È verosimile che i globuli rossi, che contengono i parassiti di queste febbri non si accumulino nei capillari degli organi interni, in maniera analoga a quanto accade per i parassiti molto somiglianti dei pipistrelli. [Dionisi (30)].

Allo stesso giudizio porta l'osservazione eseguita da Barker (31) negli organi interni di un nefritico, morto nel corso di una terzana comune.

È probabile, come risulta da queste mie ricerche, che verso la fine dell'accesso, tanto nella terzana estiva, che nella terzana comune, si verifichi uno stato transitorio di emoglobinemia.

Si ha la prova della diminuzione dei globuli rossi, che si determina per l'infezione malarica, parecchio tempo dopo che gli accessi sono finiti, quando cioè sono eliminate tutte le cause perturbatrici del calibro dei vasi e della concentrazione del sangue, e le oscillazioni degli elementi figurati, per ostacoli nella circolazione capillare, sono finite.

È da ricordare il fatto che, nella terzana comune, il sangue riguadagna la sua composizione normale, più presto che nella terzana estiva.

* * *

La costante leucopenia polinucleare, che si verifica in tutti i tipi febbrili, durante l'accesso, e che permane alcuni giorni dopo la fine di essi, desta pure la nostra attenzione.

Constatata la prima volta da Kelsch, da questo osservatore fu messa, per l'origine sua, in rapporto col tumore di milza. Tarchanoff e Swaen (32) avevano trovato, che ad ogni dilatazione della milza, prodotta nel cane colla sezione dei nervi splenici, seguiva immediatamente diminuzione del numero dei globuli bianchi nelle vene, e Kelsch applicò il risultato di questa esperienza alla malaria, ritenendo che i globuli bianchi fossero trattenuti nei seni vascolosi dilatati della milza, dai quali essi venivano in seguito espulsi, quando l'organo riveniva su se stesso. Ammetteva perciò l'accumulo dei globuli bianchi nella polpa splenica, durante l'accesso, e il ripristinamento del numero normale, finito l'accesso.

Questo risultato di Kelsch non corrisponde coi miei, per i quali la leucopenia persiste anche dopo l'accesso.

A me pare inoltre che il concetto di Kelsch, dell'accumulo meccanico dei leucociti nella polpa splenica debba essere meglio precisato.

Se si tien conto delle leucopenie, riprodotte sperimentalmente, si trova che alla leucopenia dei vasi della pelle corrisponde sempre l'accumulo dei leucociti nei capillari di organi interni. Così Tschistowitsch (33) riproducendo la leucopenia con iniezioni intravenose di colture di diplococco di Fränkel, di bacillo del tifo, di peptone, di tubercolina, di polvere di carminio sospesa o di olio di terpentina trovava impoverimento del sangue in leucociti, in tutti i vasi del corpo; solo nei capillari di organi differenti e specialmente dei polmoni trovava, durante la leucopenia, grossi accumoli di leucociti.

Ora si può ritenere, che anche per l'infezione malarica succeda altrettanto: che cioè i leucociti rimangano, durante l'accesso e anche alcune ore dopo, nei capillari degli organi e a preferenza della milza e del fegato. Si è confortati in questa opinione, oltre che dai reperti anatomici, che la confermano, anche dalla verosomiglianza del fatto che gli endoteli dei capillari assumendo pigmento, ed esercitando la funzione fagocitaria, si rigonfino e protuberino nel lume dei capillari, condizione che rende più facile l'accumulo dei leucociti, come ha sostenuto Demjanzewitsch (34), il quale crede che la leucopenia sia dovuta a speciali alterazioni degli endoteli dei capillari.

Quanto alla sorte dei polinucleati che avrebbero la preferenza di accumularsi nei capillari, si potrebbe pensare, ammettendo con Marchiafava e Bignami che la fagocitosi si compia in tutto il sistema vasale, che i leucociti

polinucleati siano deputati a compiere la loro funzione fagocitaria nel sistema capillare e i mononucleati, il numero dei quali si trova o normale o aumentato, nei vasi maggiori.

I fatti rilevati inducono la persuasione, che i cambiamenti di numero degli elementi figurati del sangue nei piccoli vasi della pelle e nelle vene, durante la febbre, sono in rapporto non solo con le variazioni del calibro vasale e della concentrazione del sangue, ma anche con disturbi della circolazione capillare degli organi interni, caratteristici delle febbri gravi; e che si può ottenere una misura approssimativa degli effetti della infezione malarica sulla composizione del sangue, solo quando da parecchie ore è cessata la febbre, e i risultati delle conte sono eguali nelle vene e nei piccoli vasi.

LETTERATURA

1. Oertel. *Beiträge zur physikal. Untersuchung. des Blutes.* Deutsches Arch. für klin. Med., Bd. 50, 1892, S. 293.
2. Maragliano. *Das Verhalten der Blutgefässe im Fieber und bei Antipyrese.* Zeitschr. f. klin. Med., Bd. XIV, n. XVII, 1888, S. 309.
3. Herz. *Untersuchungen über den Zustand der kleinsten Gefässe.* Verhandl. des 14 Cong. f. inn. Med., 1896, S. 466.
4. Picquard e Malassez. *Ueber den Einfluss der Durchschneidung und Reizung der Milznerven auf die Zusammensetzung des Blutes in der Vena splenica.* Le progrès médic., 1874, n. 26.
5. Lesser. *Ueber die Vertheilung der rothen Blutkörperchen in Blutstrom.* Arch. f. Anat. u. Physiol., 1878 (physiol. Abth., S. 41).
6. Nasse Hermann. *Untersuchungen über den Austritt und Eintritt von Stoffen (Transsudation und Diffusion) durch die Wand der Haargefässe.* II. *Untersuch. über die normale Transsudation in allgemeinen Haargefässsystem.* Pflüger's Arch., Bd. XX, Bonn., 1879, S. 534-554.
7. Cohnstein u. Zuntz. *Untersuchungen über den Flussigkeitsaustausch zwischen Blut und Gewebe unter verschiedenen physiologischen und pathologischen Bedingungen.* Pflüger's Arch., Bd. XLII, 1888, S. 303.
8. Bleibtreu M. e L. *Eine Methode zur Bestimmung des Volumens der Körperlichen Elemente im Blute.* Pflüger's Arch., Bd. LI, 1892, S. 151.
9. A. v. Decastello u. H. Czimer. *Ueber den Einfluss von Veränderungen des Gefässlumens und des Blutdruckes auf die Leukocytenzahl.* Wiener klin. Wochs., 1899, 15, 395
10. Matzinger. Philadelphia Medical Journal, S. 615, Saturday, October 1900.
11. Reinert. *Die Zählung der rothen Blutkörperchen und ihre Bedeutung für Diagnose und Therapie.* Leipzig, 1892.
12. Vierordt H. *Anatomische, physiologische u. physikalische Daten und Tabellen.* Jena, 1893.
13. Kelsch A. *Contribution à l'anatomie pathologique des maladies palustres endémiques. Observations sur l'anémie, la melanémie et la mélanose.* Archives de Physiologie normale et pathologique, Septième année, 1875.
14. Kelsch A. *Nouvelle contribution à l'anatomie pathologique des maladies palustres endémiques. Observations sur les variations numériques des globules blancs du sang dans les diverses formes de l'intoxication paludéenne.* Arch. de Phys. norm. et path., Huitième année, 1876.
15. Grawitz. *Ueber die Veränderungen der Blutmischung bei Circulationsstörungen.* Deuts. Arch. f. klin. Med., Bd. LIV, 1895, S. 538.
16. Dionisi A. *Variazioni numeriche dei globuli rossi e dei globuli bianchi in rapporto col parassita della malaria.* Lo Sperimentale, anno XLV.
17. Marchiafava e Celli. *Sulle febbri malariche predominanti nell'estade e nell'autunno in Roma.* Riforma Medica, 13 Settembre 1889, pag. 1281.
18. Rossoni. *Variazioni dell'emoglobina nei malarici.* Atti del Congresso di Medicina internazionale, 1894.

19. GOLGI C. *Le phagocitisme dans l'infection malarique.* Archives italiennes de Biologie, Tom. XI, 1889.
20. BASTIANELLI G. *I leucociti nell'infezione malarica.* Atti della R. Accademia medica, Anno XVIII, 1892.
21. VINCENT. *Contribution à l'etude des processus leucocytaires dans la malaria.* Annales de l'Institut Pasteur, 1897, XVI.
22. WILD. *Untersuchungen ueber den Hämoglobingehalt und die Anzahl der rothen und weissen Blutkörperchen bei Schwangeren und Wöchnerinnen.* Arch. f. Gynäk., LIII, S. 363.
23. WEISS J. *Ueber den angeblichen Einfluss des Höhenklimas auf die Hämoglobinbildung.* Zeitschr. für phys. Chemie, S. 256.
24. WERHOWSKY BORIS. *Untersuchungen über die Wirkung erhöhter Eigenwärme auf den Organismus.* Ziegler's Beiträge Bd. 18, S. 72 a. 1895.
25. TUMAS. *Ueber die Schwankungen der Blutkörperzahl und des Häemoglobingehalts des Blutes im Verlaufe einiger Infectionskrankheiten.* Deutsches Arch. f. Klin. Med., Leipzig, 1887.
26. BIGNAMI. *Ricerche sull'anatomia patologica delle perniciose.* Estratto dagli Atti della R. Accademia medica di Roma. Anno XVI, Vol. V, serie II, 1890 pag. 49.
27. MARCHIAFAVA e BIGNAMI. *Malaria by Marchiafava and Bignami. Wood.* Edit. New York, 1900 e lavori precedenti.
28. NAUNYN. *Kritisches und Experimentelles zur Lehre vom Fieber und von der Kaltwasserbehandlung.* Arch. f. exp. Path. u. Pharmacol., Bd. XVIII.
29. BREITENSTEIN. *Fieberbehandlung.* Centralblaft für die med. Wiss., 1896.
30. DIONISI. *La malaria di alcune specie di pipistrelli.* Roma. Atti della Società italiana per gli studi della malaria, Vol. I, 1899,
31. BARKER A. *Study of some fatal cases of Malaria.* The Jonhs Hopkins Hospital Reports, 1895.
32. TARCHANOFF et SWAEN. *Des Globules blancs dans le sang des vaisseaux de la rate.* Arch. de Phys. norm. et path., 2ᵉ série, t. II, p. 324.
33. TSCHISTOWITSCH. *Ueber die Ursachen der Verminderung der Zahl der Leukocyten im Blute nach Injektion von verschiedenen Substanzen in die Gefässe.* 1895. Lubarsch Oestertarg's Erg., S. 762.
34. DEMJANZEWITSCH. *Zur Frage über die Leukocytose.* Inaug. Dissert. St. Pétersburg, 1898.

III.

Contributo allo studio delle disartrie e della miastenia da causa malarica

per il Dott. L. PANICHI.

I disturbi del linguaggio parlato in pazienti affetti da malaria non furono constatati con frequenza: avuto specialmente riguardo alla grande estensione della superficie terrestre su cui domina con maggiore o minore intensità la infezione palustre.

L'osservazione di casi di afasia connessa probabilmente con l'infezione malarica (dico probabilmente per la mancanza di reperto parassitario) è antica.

Il RAMAZZINO (1) accenna all'afasia in un malarico . . . . . ; ma dal 1870, quando il VILLARD (2) pubblicò un caso con afasia transitoria in un malarico, fino ad oggi abbiamo rinvenuto nella letteratura appena 30 casi (circa) di alterazioni del linguaggio in genere.

(1) Constitutionum med. mutinensium, 1714.
(2) Progrès médic., n. 16.

Per di più in alcuni di questi casi, come in quello del VINCENT (1) negli otto riferiti dal LANDOUZY (2), in quello del PIERANTONI (3), del SUCKLING (4) si parla solo di afasia, senz'altra indicazione sulla forma di questa.

L'OURADOU (due casi) (5), il BOISSEAU (6), MACARIO (Gaz. méd. 1857, citato da Landouzy), BOINET e SALEBERT (7) riferiscono osservazioni sull'afasia motoria in malarici. Quindi i casi con disartria vera si riducono appena a 12 osservati dal SACCHI e ADERSEN (8), MARCHIAFAVA (9), MARCHIAFAVA e BIGNAMI (10), DE FRANCESCO (11), ORLANDI (12), BARDELLINI (13), SCHUPFER (14), KAHLER e PICK (15).

Dal prof. MARCHIAFAVA si trova illustrata nel modo più completo la sindrome bulbare con disartria, la cui natura malarica fu stabilita in vita con l'esame del sangue e *post mortem* ne fu dimostrata la localizzazione col reperto anatomopatologico.

La rarità, dunque, della disartria nei malarici ci ha spinto a riferire su due casi, che richiamarono la nostra attenzione per tale disturbo.

Cianga Pasquale di anni 21, contadino, si mosse il 14 ottobre 1898 da Preturo paese non malarico nelle vicinanze di Aquila: e venne alla fine di novembre nella tenuta dell'agro romano detta « Malafede », dove lavorò bene per circa tre settimane. In questa località il dì 1º decembre improvvisamente fu preso da brividi, cui seguí febbre.

Per due giorni rimase nella campagna; ma siccome gli accessi febbrili si ripetevano (con andamento che l'infermo non sa precisare sia per il suo grado limitato di intelligenza, sia per lo stato generale relativamente grave), si recò a Roma, nell'ospedale di Santo Spirito.

Posto in letto n. 24 di sala Alessandrina, nel pomeriggio del giorno 4 dicembre fu constatato che la temperatura raggiungeva 38°.4.

L'infermo narrava che fin dal giorno 2 dicembre, cioè dopo il primo accesso febbrile, si era accorto che parlava con lentezza e che articolava male le parole.

Nell'esame obbiettivo non si rilevarono alterazioni a carico degli organi interni. Normali le urine per qualità. Impressionava lo stato tifoso del paziente, ch'era abbattuto, un po' istupidito, con lingua impatinata, con ventre leggermente meteorico. La milza era grande, debordante.

---

(1) Thèse de Montpellier, 1878.
(2) Thèse d'aggrégation, 1880.
(3) Raccoglitore medico, agosto 1893.
(4) Malarial paraplegia, Brain p. 479, gennaio 1898.
(5) *Des accidents de paralysie, suite de fièvre intermit.*, 1851, Paris.
(6) Gaz. hebdom. de medic., 21 avril, n. 12, 1871.
(7) *Des troubles moteurs dans l'impaludisme.* Revue de med., 1889.
(8) Gazzetta degli ospedali, n. 18, pag. 140, 1887.
(9) III congresso di medicina interna, 18.0.
(10) *Sulle febbri malariche estivo-autunnali*, osserv. 18, 1892.
(11) *Sindromi cerebro bulbo-spinali da malaria* (osserv. VI). Gazzetta degli ospedali e cliniche, 20 settembre 1896.
(12) Supplemento al Policlinico, n. 16, 1896.
(13) *Sui disturbi ed alterazioni del sistema nervoso nella malaria*, pag. 31, 1898.
(14) Policlinico, n. 3, 1899.
(15) Beitrage zur Pathologie und pathol. *Anatomie des Centralnervensystems.* Leipzig, Hirschfeld 1879, S. 61.

All'esame del sangue, praticato alle ore 16 del 4 dicembre per la ricerca dei parassiti malarici si trovarono numerosi globuli rossi contenenti plasmodi giovani, piccoli, discoidi, anulari, alcuni mobili, senza pigmento; qualche globulo bianco pigmentato.

Malgrado la somministrazione di gr. 2 di cloridrato di chinino per via ipodermica nella giornata del 5 decembre, persistè da principio la temperatura elevata. Se fosse certo un periodo apiretico nel mattino del 4, come lo fa supporre il fatto che l'ammalato venne solo dalla campagna in città, l'andamento della curva termica nel nostro paziente corrisponderebbe esattamente all'accesso tipico della terzana estivo-autunnale con i vari periodi di invasione, di stato febbrile, di pseudo-crisi, di elevazione precritica, di crisi. L'accesso durò più di 48 ore, come si rileva dalla curva.

Dicembre.

Giorno	Ora	T°	Giorno	Ora	T°
4	15	38. 4	6	15	39. 4
5	6	39	7	6	36
»	15	39. 2	»	15	36. 9
6	6	38. 2			

Al 4° giorno di degenza nell'ospedale si verificò l'apiressia, che si mantenne in seguito fino all'uscita del paziente (12 dicembre), ad eccezione del giorno 10 corrente in cui si verificò una lieve elevazione termica che raggiunse 37°,6 e che scomparve dopo poche ore con sudore.

Nel giorno 9 dicembre 1898 si ripetè un esame più accurato dell'infermo per precisare il disturbo disartrico, rimasto invariato dal giorno d'ingresso nell'ospedale.

Il disturbo consisteva nella imperfetta pronunzia delle consonanti *R, S, Z, Y*: e in un grossolano scandimento sillabico. Le parole in cui entrano tali sillabe erano poco intelligibili.

Esempi.

Malato:	
Conver.... sazione	Conversazione.
Con.... zervazione	Conservazione.
Tre.... di.... cesimo (confuso)	Tredicesimo.
Re.. gimento... di.... tiglie.... ria	Reggimento di artiglieria.
Zala.... zo	Salasso.
Ze.. mi... ra.... mide (dolce la *r* quasi *l*)	Semiramide.

Il paziente, come fu ricordato da principio, aveva conoscenza perfetta di questa alterazione del suo linguaggio parlato.

Mancavano disturbi disfasici: i movimenti della lingua, del faciale erano normali, come pure lo erano i movimenti degli arti. Non si riusciva a provocare i riflessi rotulei.

L'infermo che non era mai stato, prima della presente circostanza, in luogo malarico (e quindi presentava un'infezione palustre primitiva) non aveva abusato di vino, nè aveva contratto malattie veneree e sifilitiche. Visse sempre sano se si toglie una infezione tifosa sopportata, senza conseguenze, 5-6 anni fa. Niente presentava in linea collaterale.

Durante la successiva permanenza del Cianga nell'ospedale fu continuata la somministrazione dei sali di chinina: e presto cominciò a notarsi un miglioramento nel linguaggio tanto che l'infermo ritornò in paese il 12 dicembre 1898.

Interessante quanto il caso ora descritto, sebbene meno grave di questo, è quello offertoci da:

De Angelis Francesco, contadino, di anni 20; mai per l'innanzi soffrì per infezione palustre. Lavorava da 15 giorni a Campo morto (campagna romana), luogo di malaria grave.

Vi rimase in buona salute fino al giorno 20 novembre, in cui ammalò con forte cefalea e febbre. Questa cessò presto; ma recidivò quantunque il paziente prendesse preparati di chinino. Per la febbre incalzante e perchè l'infermo nel giorno stesso in cui fu preso da febbre si accorse di cominciare a parlare male, entrò nell'ospedale il 24 novembre 1898. Fu posto in letto n. 12 di sala Alessandrina.

L'infermo che aveva gli organi interni sani era vissuto sempre in buona salute. Nulla presentava in linea collaterale.

La temperatura, alle ore 16 del 24 novembre 1898, era 39°,3; l'esame delle urine fece notare presenza di albumina in lieve quantità (circa 0, 5 °/₀₀): nel sangue si vide discreto numero di emazie con plasmodi giovani, del tipo estivo, piccoli, discoidi, anulari e poco mobili, senza pigmento.

Presentava disturbi a carico del linguaggio: si notava cioè che alcune linguali e dentali, specie la *n, r, s,* venivano pronunciate incomplete e talora erano del tutto elise.

I muscoli innervati dal faciale inferiore erano paretici. Normali i movimenti dei globi oculari; i movimenti attivi e passivi degli arti. Minzione e defecazione regolare. Mancavano tutti i riflessi tendinei.

Durante la breve degenza nell'ospedale dal 24 al 30 novembre, la febbre cessò al secondo giorno: si ripresentò al terzo, lievissima; in seguito si verificò apiressia.

Anche l'albumina, frequente negli accessi febbrili da malaria senza contemporanea presenza di elementi renali nelle urine, diminuì fino a ridursi a tracce nel giorno 30 dicembre 1898. Il disturbo disartrico scomparve completamente in una settimana.

La opportunità avuta da noi di confermare la natura malarica nei soggetti di studio con *l'esame del sangue* fu condivisa da pochi altri osservatori.

Infatti, se si eccettuano le osservazioni del MARCHIAFAVA, del BIGNAMI e del BARDELLINI, nelle quali esiste il reperto parassitario (*sempre di forme estive*), questo manca nella massima parte dei casi.

La sintomatologia nei nostri due malati non *fu complicata da altri gravi disturbi nervosi;* e questa circostanza favorevole fu incontrata solo in tre casi dell'ORLANDI.

Negli altri malati comparvero sempre differenti alterazioni; così fu notata emiageusia destra e midriasi bilaterale dal SACCHI e ADERSEN; paresi del facciale di sinistra, lingua deviata a sinistra (MARCHIAFAVA e BIGNAMI, oss. 18); paresi bilaterale del facciale prevalente a destra, paresi dell'arto superiore sinistro (MARCHIAFAVA, III Congresso di medicina interna, 1890); paresi dei facciali, specie a destra, diminuzione dell'udito e difficoltà nella deglutizione (BARDELLINI); la sintomatologia della paralisi labio-glosso faringea (DUCHENNE) in due casi dell'ORLANDI; atassia delle quattro estremità e nistagmo oculare (KAHLER e PICK).

Nei casi di afasia e di afasia motoria ricordati si ebbe emiplegia (LANDOUZY), paralisi di senso (MACARIO), paraplegia (SUCKLING e OURADOU); paralisi delle dita della mano destra (VINCENT).

Prima di lasciare lo studio dei due nostri malarici, ci piace rilevare alcune circostanze che accompagnano lo svolgimento della disartria nella infezione palustre, considerandone *il suo insorgere, la sua natura e durata, il suo esito.*

Se si trascurano i casi riferiti dall'ORLANDI, il quale non informa dettagliatamente sull'epoca di comparsa degli accessi febbrili, in tutti gli altri pazienti (compresi i nostri), il disturbo disartrico si stabilì dopo brevissimo tempo da che quelli si ripetevano; al più presto, come riferisce il DE FRANCESCO, nello stesso primo giorno di febbre; al più tardi, dopo 3-4 accessi (MARCHIAFAVA). Le

febbri, sia per il reperto parassitario, sia per la stagione durante la quale comparvero, appartengono tutte al gruppo estivo-autunnale.

La disartria varia molto nei singoli malati per natura e per grado: può presentarsi sotto forma di dislalia (De Francesco, Marchiafava, Bardellini); di scandimento e di bradiartria (Marchiafava, Bignami; casi nostri, Sacchi-Adersen, ecc.); dal grado leggero, osservato nel nostro malato Cianga, può giungersi a quello gravissimo, riferito dal Bardellini, con suoni inarticolati, con abburratamento tale da non far distinguere le vocali dalle consonanti.

Carattere costante del disturbo è la tenacia; esso rimane invariato, o solo migliora e guarisce quando già gli altri sintomi, specie la febbre, che lo accompagnavano, sono scomparsi. La disartria durò per tre giorni soltanto nell'unico caso del De Francesco, per una o due settimane in pochi altri pazienti; esisteva da circa un mese quando Marchiafava e Bignami perdettero di vista il loro malato; continuava dal novembre nel paziente del Sacchi, il quale la riscontrò invariata nel febbraio successivo al momento dell'uscita del suo malarico dalla Clinica di Roma.

Nell'individuo studiato dallo Schupfer lo scandimento permaneva da quasi un anno e mezzo; ma qui l'infezione tifosa, sopraggiunta dopo la malarica, rende il caso poco netto. Il miglioramento del disturbo sta in rapporto inverso colla gravezza della infezione.

La difficoltà di seguire a lungo questi malati non ci permette di dire se la disartria da malaria, in quei casi in cui durava da mesi, quando i pazienti furono perduti di vista dai rispettivi osservatori, non si sia più modificata in seguito, nè sia scomparsa; certo è che, pur riconoscendo la pertinacia del disturbo, questo è suscettibile non solo di miglioramento, ma di completa guarigione (secondo caso nostro, De Francesco, Orlandi, Kahler e Pick).

***

Nell'ultimo periodo di febbri malariche estivo-autunnali ci si offrì l'occasione di osservare la seguente sintomatologia.

Nel pomeriggio del 24 novembre 1898, fu ricoverato in sala Alessandrina, letto n. 25, un uomo di anni 31, ebanista, a nome De Gubellis Stefano.

Dimorava dall'agosto ultimo decorso nella località detta degli Spiriti fuori Porta S. Giovanni, e verso la metà del settembre ammalò con febbre preceduta da brivido e seguita da sudore terminale dopo aver durato per due giorni.

Questo movimento febbrile veniva, dall'ammalato, messo in rapporto con una forte bagnatura. Però gli accessi di febbre si ripeterono, con le modalità ricordate, fino al giorno del suo ingresso nell'ospedale.

L'infermo aggiungeva inoltre che con l'uso dei preparati di chinina aveva ottenuto solo un ritardo degli attacchi febbrili, i quali dopo qualche giorno di apiressia tornavano. Ed appunto l'ultima febbre si era verificata nella sera del 23 novembre 1898, verso le ore 19, con brivido che la precedè e con sudore terminale tanto abbondante, verso le ore mattutine del 24, da obbligare il paziente a cambiare per due volte la camicia.

Il De Gubellis assicurava di non aver mai avuto tosse: accusava invece disturbi dell'apparato digerente, rappresentati da stitichezza, poco appetito, raro vomito ogni qualvolta si sforzava a mangiare. Ricordava pure che dalla fine del mese di ottobre ultimo decorso cominciò ad avvertire, specie al momento di levarsi dal letto, grande debolezza degli arti inferiori. Questa andò man mano aumentando, sì che negli ultimi giorni l'infermo riusciva appena a muovere le gambe e più non abbandonava il letto. Mai si presentarono disturbi a carico della minzione.

Ciò che più ci impressionò fin dal primo momento che il De Gubellis si affidò alle nostre cure, fu il grave stato anemico. L'infermo giaceva sul letto come persona oltremodo stanca, in completo rilasciamento muscolare; pallidissimo era il colorito generale della cute e delle mucose visibili; gli atti respiratori raggiungevano il numero di 44, erano spesso superficiali, talora profondi quasi per fame d'aria; si contavano 88 pulsazioni al minuto primo, con temperatura di poco superiore ai 36°.

Normali erano gli organi toracici; si sentiva solo soffio anemico alla base del cuore.

I movimenti volontari degli arti superiori venivano compiuti dall'infermo lentamente; e nell'atto di chi giura, le dita erano animate da movimenti oscillatori: la forza muscolare vi era scarsissima.

Negli arti inferiori, che non presentavano posizione speciale, le masse muscolari si sentivano estremamente flaccide: ogni tanto il piede sinistro era animato da scosse ritmiche che imprimevano al medesimo movimenti di abduzione e di adduzione.

I movimenti attivi venivano compiuti con molta lentezza e a tratti; sì che il sollevare completamente in alto gli arti estesi non riusciva che per pochissimo tempo. Se l'infermo veniva messo in piedi, ben presto si piegava sulle ginocchia e cadeva.

I riflessi tendinei negli arti superiori mancavano; i rotulei per contrario si trovarono vivaci: erano aboliti i riflessi plantari, i cremasterici, gli epigastrici e gli addominali.

Il paziente non presentava alterazioni nei movimenti degli occhi, nella funzione del faciale; nei movimenti del collo: mai aveva avvertito dolori, nè parestesie.

Non furono constatati disordini a carico della sensibilità tattile e termica: la compressione dei tronchi nervosi non era dolorosa.

Il paziente negava di aver avuto sifilide. Non erano stati commessi abusi di vino e di alcoolici dal De Gubellis, che visse sempre sano; e di sana costituzione fu riconosciuto nell'ospedale. Si rinvenne però presenza di albumina nelle urine senza elementi istologici specifici: ma ben più utile per la diagnosi fu l'esame del sangue praticato fin dai primi momenti di osservazione del paziente. Oltre il comune reperto di un'anemia semplice si videro scarse emazie contenenti plasmodi del periodo estivo-autunnale, di varia grandezza, discoidi ed anulari senza pigmento, poco mobili; parecchie forme semilunari adulte; molti globuli bianchi pigmentiferi.

Questa ricerca sul sangue ci permise, senz'altro, di stabilire l'etiologia dello stato miastenico, riferendola alla malaria.

L'esattezza di tale concetto diagnostico fu confermata dal decorso successivo dei disturbi presentati dal De Gubellis. Questi fu sottoposto ad una cura ricostituente con buona dieta, con preparati roboranti: e con la mistura del Baccelli subito dopo qualche grammo di sale di chinina, somministrato nel primo giorno di degenza nell'ospedale. L'ammalato ne risentì tanto benefico effetto che senza aver mai febbricitato nel periodo di tempo trascorso sotto la nostra osservazione, in meno di dieci giorni gli fu possibile camminare, e col miglioramento generale scomparve l'albumina dalle urine, diminuì la vivacità dei riflessi rotulei, ricomparvero i riflessi cremasterici.

Il De Gubellis colla speranza di continuare la cura in casa propria, uscì prestissimo dal'ospedale.

***

Se per un momento dimentichiamo il reperto ematologico, che ci fornì validissimo aiuto per orientare le nostre idee; vale a dire se noi ci riportiamo alle condizioni di studio quali erano alla fine dell'esame fisico del nostro ammalato, e prima della ricerca sul sangue, riappare la difficoltà per stabilire la diagnosi.

I sintomi più salienti presentati dall'infermo, al primo ingresso, potevano far pensare ad un'anemia: questa sarebbe stata secondaria, secondo l'anamnesi. Volendo riferirne la causa alle febbri precedute, la natura malarica di esse era solo probabile; l'uso già fatto, *senza effetto benefico*, del chinino toglieva certezza all'idea d'infezione palustre.

L'impotenza muscolare ricordava l'astenia di Neftel; ma per questa mancavano i sintomi principali del morbo di Beard: poteva anche richiamare alla memoria la stanchezza di tutti i muscoli che costituisce il carattere fondamentale del quadro clinico trattato nel 1878 da Erb col nome di « paralisi bulbare senza reperto anatomico ». Anzi Jolly denominava questa sindrome « Myasthenia gravis pseudoparalytica »; e la parola « miastenia » adoprammo noi pure perchè il sintoma corrispondente fu osservato nel nostro paziente.

Ma se in questo *unico* punto la sintomatologia presentata dal De Gubellis si ravvicina a quella descritta dal Jolly, per tutti gli altri se ne discosta tanto che non avendo disturbi paralitici della lingua, del palato, dei muscoli masticatori, delle labbra, dei muscoli frontali, delle palpebre (ptosi) e dei muscoli oculari (ottalmoplegie), ecc., non ci parve richiedesse l'esame elettrico per essere differenziata dalla miastenia pseudoparalitica.

In tale incertezza di giudizio, prima di darsi per vinto si ricorre ancora, come succede sempre, alle ricerche che sembrano meno necessarie: sebbene nel caso nostro l'anemia obbligasse all'esame del sangue. Fu questo appunto che ci illuminò, sia pure in modo diverso da quello che si aspettava.

Che la malaria possa dare sopore è ovvio; che possa aversi infezione gravis-

sima senza febbre è più che noto. Bene a ragione il dott. Bardellini nel suo pregevolissimo lavoro « Sui disturbi e sulle alterazioni del sistema nervoso nella malaria » insiste su questo fatto, che chiama torpore generale della vita di relazione, già esattamente osservato e meglio descritto dal Notarianni (1) e dal Puccinotti (2).

Ma se il Notarianni parla di una debolezza estrema tale da far vedere nel paziente una vera pigrizia, ricorda pure che si accompagnava febbre. Invece nel caso nostro la sintomatologia rimane invariata nell'apiressia: al contrario di quello che suole avvenire nella infezione palustre, in cui gli ammalati per quanto si mostrano oppressi dai disturbi durante l'accesso febbrile, di altrettanto se ne sentono sollevati nelle intermittenze.

Se il Puccinotti ricorda « la prostrazione delle forze, un pallidume mortale », aggiunge pure che tali fatti si verificano nelle forme gravissime, che chiama « fatue »: mentre nel De Gubellis mancavano sintomi gravi a carico delle funzioni cerebrali, delle facoltà intellettuali, nè si aveva quel torpore psichico che generalmente si indica colla parola « fatuità ». Quindi la *febbre* mancante, l'*assenza* di un oscuramento dell'intelligenza rappresentano particolari che distinguono il nostro caso; *unico*, per i suoi caratteri, fra i numerosi malarici osservati da noi durante un intero periodo estivo-autunnale, in una regione fortemente dominata dalla infezione palustre.

Sintomatologia simile a quella presentata dal De Gubellis non viene riferita dagli autori: i quali in casi diversi osservarono invece *tremori* (Vespa), *emiplegia* da malaria (Marchiafava) e sempre con reperto positivo nel sangue; *atassia* (Kahler e Pick) e fin *paraplegie*, e *tetraplegie* (Maillot, *Traité des fièvres intermittentes*. Paris, 1836), sebbene in queste ultime la natura malarica non possa essere assolutamente sicura, ma solo ammessa per le circostanze concomitanti, e per il criterio « a juvantibus ».

***

Per la patogenesi dei disturbi ricordati, se l'osservazione del Marchiafava, comunicata al III Congresso di medicina interna (1890) e corredata del reperto anatomico, si impone per far ammettere fatti meccanici circolatori (trombosi parassitarie) nella produzione delle disartrie, non impedisce di considerare per la miastenia descritta un'azione chimica primaria e secondaria: quella in rapporto colle proprietà biologiche del parassita malarico, questa coi veleni prodotti dai tessuti alterati per l'influenza del plasmodio. Sull'azione chimica richiamarono l'attenzione Baccelli (3), Golgi (4): e da ultimo anche da Lomonaco e da me, in una

(1) *Osservazioni sulle febbri di mutazione*, § 54-58.

(2) Torti. *Therapeutices specialis*, ecc. L. IV cap. IV, hist. Communic. ab excel Fer. Ferrario, etc., hist. II.

(3) Riforma medica (1892).

(4) Lettera di Golgi a Baccelli (Gazzetta medica di Pavia, 1893).

serie di ricerche, per studiare l'azione dei farmaci antiperiodici sul parassita della malaria (1) sono state stabilite diverse qualità biologiche e diversa virulenza dei vari agenti delle febbri palustri. Nè altrimenti si riescirebbe a comprendere, considerando la sola azione meccanica, perchè mai fenomeni perniciosi si verificano nella infezione malarica primaverile, nella quale frequentemente la varietà di terzana ha parassiti così numerosi come si vede nei casi di febbri estivo-autunnali. Le quali peraltro possono accompagnarsi a fenomeni gravi e dare perfino la morte con pochi parassiti e con una diminuzione progressiva dei medesimi.

IV.

Le scoperte del prof. Grassi sulla malaria.

Gentilissimo signor Redattore,

Son dispiacente di non aver risposto prima alla lettera del prof. Grassi, pubblicata nel *Policlinico* del primo dicembre.

È curioso notare che, quasi nello stesso tempo, allorchè la lettera del Grassi era pubblicata, il presidente della *Royal Society,* lord Lister, raccontando la storia delle recenti scoperte sulla malaria, non fece cenno nel suo rapporto annuale, delle interessanti opinioni del Grassi. Al contrario, lord Lister accettò e ricapitolò interamente i miei esperimenti del 1897 sulla malaria umana, cioè quanto venne dal Grassi costantemente attaccato. Di più, dopo aver descritto i miei esperimenti sulla malaria degli uccelli, e prima di menzionare il nome del Grassi egli aggiunse: « In questa maniera fu veramente provata la teoria delle zanzare rispetto alla malaria ».

Il mondo accetterà l'opinione di lord Lister, Manson, Laveran, Koch, Blanchard, Nuttall e altri.

Mi sento giustificato di rispondere al prof. Grassi con un linguaggio più o meno aperto, quale egli ha usato contro di me.

Grassi si è paragonato ad un grande istologo che fu ingiustamente attaccato: questo è sempre il sotterfugio di coloro che attaccano altri.

Grassi dice di me che il coltivare dei parassiti umani *era molto superiore alle sue forze intellettuali e perfino a quelle di persone a lui molto innanzi.* Io risponderò semplicemente così: *che certamente riuscii a coltivare i parassiti umani nelle zanzare nel 1897 e l'anno di poi (febbraio-agosto 1898)*, stabilii l'intero ciclo di

(1) Rendiconti della R. Accademia dei Lincei (1899-1900).

vita dei *pigmented haemosporidia* colle mie ricerche sulla malaria degli uccelli; che, a tal tempo, GRASSI rifiutava di credere che la malaria fosse propagata dalle zanzare, e credeva, come risultato delle sue importanti e veraci ricerche, che *i parassiti malarici sono in vita libera sotto forma di Amebe.* E, finalmente, che, forzato a riconoscere le mie ricerche, GRASSI, a partire da tale epoca prese ad imitarle, e di poi a calunniarle.

Nell'attaccare i miei lavori primo sforzo del GRASSI fu sempre diretto contro le mie ricerche del 1897 sulla malaria umana. Supponendo che pochi in Italia avessero letto i due giornali in cui queste ricerche erano descritte (*British medical journal*, 18 dicembre 1897 e 26 febbraio 1898), si considerò come salvo nell'omettere costantemente di citare la prefazione ai miei esperimenti (data nel primo di questi giornali) nella quale è stabilito in modo definito, evidente, e senza alcun dubbio, che gl'insetti impiegati *erano stati allevati in bottiglie dalla larva.*

Aggiungo qui la traduzione di un brano di questa prefazione, cioè de' due primi paragrafi del giornale del 18 dicembre (*British medical journal*, vol. II, 1897, pag. 1786). Le invio pure, signor Redattore, una copia di tale giornale, e spero ch'ella vorrà ammettere che la traduzione è giusta. Spero pure ch'ella vorrà vedere a che le parole: *allevati in bottiglie dalla larva*, corrispondenti alla terza linea del testo, e la parola *stesso* nella ventesima linea siano stampate in lettere maiuscole, di maniera ch'esse non sfuggano all'attenzione del lettore.

PREFAZIONE DELL'ARTICOLO DEL 18 DICEMBRE 1897.

Durante i due anni trascorsi ho cercato di coltivare il parassita della malaria nella zanzara. *Il metodo adottato fu di nutrire le zanzare,* ALLEVATE IN BOTTIGLIE DALLA LARVA, *su pazienti con semilune nel sangue* e poi d'esaminare i loro tessuti, rispetto a parassiti simili all'haemomoeba dell'uomo. Questo è uno studio assai difficile, poichè niente permette di indicare *a priori*, nè se il parassita derivato sarà precisamente uguale, nè su quale specie d'insetti l'esperimento avrà successo, mentre che tale ricerca richiede una perfetta conoscenza della minuta anatomia della zanzara. Fin'adesso le specie impiegate furono quasi sempre delle varietà d'insetti grigi e variegati; ma, sebbene mi fu possibile di trovare non meno che sei nuovi parassiti della zanzara, cioè, un nematode, un fungus, una gregarine, un sarcosporidium (2), un coccidium e certo *swarm spores* nello stomaco e inoltre una o due dubbiose forme di parassita, non mi è fin'ora stato possibile di indicare alcun parassita in rapporto con la ingestione di sangue malarico, e neppure di osservare speciali protozoi nell'evacuazioni in rapporto con tale ingestione.

Ultimamente nondimeno, abbandonando le zanzare variegate e grigie, e cominciando lo STESSO lavoro su una nuova specie bruna della quale non ho ottenuto sin ad ora che pochi esemplari, riuscii a scoprire in due d'essi, certe cellule rimarchevoli e sospette contenenti *pigmento* identico in apparenza a quello del parassita della malaria. Siccome queste cellule mi sembrano molto meritevoli d'attenzione, mentre che la particolare specie della zanzara è disgraziatamente tanto rara in questo luogo, che potrà trascorrere lungo tempo prima che mi sia possibile di procurarmene delle altre per studii ulteriori, credo molto a proposito di dare una breve descrizione delle cellule e delle zanzare.

Le zanzare sono una specie grossa e bruna, mordono fortemente durante il giorno, e accidentalmente trovate capaci di ospitare la *filaria sanguinis hominis.* Il di dietro del tronco e dell'addome è di un colore bruno chiaro; la superficie inferiore, egualmente, e il segmento terminale del corpo è d'un colore bruno scuro cioccolatta. Le ali sono bruno chiaro a bianco, e hanno quattro punti scuri sulle nervature anteriori. L'*haustellum* e il *tarsi* sono variegati

in bruno scuro e chiaro. Le uova almeno, allorquando non intieramente sviluppate, hanno una forma curiosa, come antiche barchette, con la poppa e la prora rialzate, e hanno linee partenti dal bordo concave, come una fila di remi (*banks of oars*). È una forma cotesta, per quanto ho visto, unica per le uova di zanzare. La specie sembra appartenere ad una famiglia distinta dagli ordinari insetti grigi e variegati; ma, vi ha qui una specie alleata, solamente più snella, più bianca e molto meno vorace. Le mie osservazioni sui punti caratteristici di queste zanzare non sono state molto esatte, poichè quando ottenni le prime non previdi alcuna difficoltà nel procurarmene altre.

Il resto del lavoro è occupato da descrizioni e da un'illustrazione delle cellule pigmentate fatta da Manson, come pure da note di Manson, Smyth, Bland-Sutton e Thin. Quest'ultimo vide le mie preparazioni, e mentre dapprima aveva dubbio sulla natura di quelle cellule, ha dopo ammesso il fatto che io era riuscito a coltivare le semilune (*British med. Journal*, 5 agosto 1899). Lo stesso venne ammesso da Manson (*Tropical Diseases* fol. 21); Laveran (*Bull. de l'Académie de Médecine*, 31 gennaio 1899); Blanchard (*Idem*, tom. X, IV 3[1] july 1900) e persin da Bignami (*XX Century practice*, pag. 85). In verità è impossibile il negare tale fatto.

Vogliamo ora vedere come il Grassi ha trattato l'argomento. Nelle loro prime note (Regia Acc. dei Lincei, seduta del 4 dicembre 1898) Bignami, Bastianelli e Grassi, non tenendo in primo luogo alcun calcolo della mia prefazione, rimarcano che era possibile *Che i miei due* mosquitos *prima di pungere l'uomo avessero già punto altro animale.* Come sarebbe stato ciò possibile, dopo che è stato chiaramente stabilito che gli insetti erano stati allevati dalla larva? Nello stesso tempo essi non danno alcuna indicazione precisa della mia pubblicazione che avrebbe offerto il mezzo ai loro lettori di verificare il loro supposto! Infatti il loro supposto è falso.

Dipoi Grassi ripete la medesima cosa nei suoi *Studi d'uno zoologo sulla malaria*, e stabilisce ch'egli già aveva confutate le mie ricerche sulla malaria umana. Egli prova il nuovo asserto basandosi sul vecchio!

Qui di nuovo, egli continuò ad omettere ogni cenno all'unico passaggio del mio lavoro, il quale realmente decide la questione, cioè la prefazione che ora ho tradotta. Per ultimo, nella sua lettera del 1° dicembre egli ripete l'offesa per la terza volta, nonostante la correzione fatta nelle mie lettere anteriori. Di nuovo basandosi sul fatto che il mio lavoro non era conosciuto dai suoi lettori, egli dice: *Non credevo che* Ross *avesse potuto trovare nel suo lavoro questa asserzione* (che le mie zanzare erano state allevate in bottiglie dalla larva!). Dippiù egli aggiunge: *In breve sta il fatto indiscutibile che l'asserzione netta e precisa che i tre* mosquitos *in discorso erano stati allevati dalla larva è venuta dopo le nostre critiche, cioè troppo tardi.*

Ma io in dicembre 1897 scrissi: *Il metodo adottato fu di nutrire le zanzare, allevate in bottiglie dalla larva, su pazienti che avevano semilune nel sangue.* E ciò fu scritto in un tempo allorquando il Grassi aveva scoperto solamente una certa *Amoeba* nell'aria di luoghi affetti da malaria.

Il Prof. Grassi ora adduce che le sue critiche furono fatte in tutta buona fede? Dobbiamo noi allora intendere ch'egli tralasciò per due anni interi di riferirsi alla necessaria prefazione dei miei esperimenti, solamente nell'interesse della scienza? Io non credo.

La mia opinione è giustificata inoltre dal fatto, che in nessuna delle sue pubblicazioni datate 28 novembre e 22 dicembre 1898 possiamo noi scoprire un fatto, ancor meno un'*Asserzione netta e precisa* che le zanzare da lui usate fossero state allevate dalla larva. Per contrario ci risulta che gl'insetti erano stati presi dovunque, in stalle e case, e potevano già avere previamente morsicato centinaia d'animali!

Ho descritto due altre osservazioni sulle *cellule pigmentate* in un secondo articolo (che a lei pure invio, signor Redattore) pubblicato nel *British M. Journal*, del 26 febbraio 1898. Questo essendo una continuazione del primo giornale, la prefazione non vi è perciò ripetuta.

In esso descrissi la scoperta delle *cellule pigmentate* in una terza zanzara con ali macchiate, la quale era però della varietà descritta nella prefazione già citata come *una specie alleata..... più snella, più bianca e meno vorace.*

Dapprima non riuscii a trovare la larva di questa varietà, ciò che invece mi fu possibile più tardi. Ammetto che quivi non vi è menzione *speciale* che questa zanzara fosse pure stata allevata dalla larva, ma con quale ragione può il Grassi dire con sicurtà ch'essa non l'era? Ora dico ch'essa lo era; e siccome nessuno mai menomamente dubitò delle mie affermazioni, io credo che il mondo accetterà la mia parola in preferenza di quella del Prof. Grassi. Aggiungo ancora che nel suo discorso (che pure le invio) lord Lister accettò quest'asserzione egualmente che le precedenti. Credo che ciò sarà definitivamente sufficiente.

Ultimamente ho trovato le cellule in una quarta zanzara che chiamai *zanzara grigia.* Fu espressamente rimarcato nella pubblicazione che quest'insetto era stato *osservato nutrendosi* sopra un malato di febbre terzana, e dichiarai apertamente ch'esso non era stato allevato dalla larva, ma preso colla mano. Grassi ha costantemente discusso questa osservazione nella maniera seguente: Egli dice primieramente che io ho sostenuto che questa zanzara grigia fosse pure stata allevata dalla larva (ciò che non è vero). Dipoi egli prova con dati che tale insetto era stato *osservato nutrendosi* sopra un uomo; dichiara che come questo insetto fu preso con mano, così pure lo furono tutti gli altri usati da me previamente.

Quando io poi protestai che aveva sempre dichiarato tale insetto non essere stato allevato dalla larva, egli mi sfida a provare che mai lo dissi!... — La semplice verità essendo che le parole *osservato nutrendosi* voglion dire che l'insetto fu veduto (e ciò implica *sorpreso*) nell'atto di nutrirsi, e non venne artificialmente obbligato a nutrirsi entro una rete a zanzare o un tubo, tale fatto avverandosi con zanzare allevate dalla larva. Io spero che l'intelletto del Grassi, di molto superiore al mio, potrà ora capire tale questione!

Grassi ora nondimeno comincia ad apostrofarmi perchè io *m'arrischiai di supporre* l'età di questa zanzara che avevo osservata nutrendosi. Signor Ross — egli esclama — vorreste forse darci ad intendere che..... sapete conoscere l'età delle zanzare. La mia risposta è — sì, signor Grassi; sotto certe circostanze io posso indovinare l'età minima di una zanzara; e se voi aveste studiato la natura come studiaste i lavori degli altri, voi potreste farne altret-

tanto...! Per esempio, la zanzara si nutre raramente sin dopo due giorni che essa è uscita dalla pupa. Impiega poi generalmente tre giorni (in un clima caldo) per maturare le uova. Quindi, se presa allorchè le uova erano quasi mature e tenuta poi per altri tre giorni, come fu il caso della zanzara grigia a cui faccio allusione, essa deve naturalmente avere una settimana di vita, appunto l'età ch'io attribuii alla zanzara grigia quando venne uccisa. Vedete adunque, signor GRASSI, che non mi sbaglio, e che le parole ch'io vi applicai: *Il* GRASSI *asserisce ciò soltanto per ingannare coloro che non conoscono i miei scritti*, vi sono ancor adesso applicabili.

Ma GRASSI rifiuta ancora di credere che le mie zanzare con le ali macchiate erano *Anopheles*. Egli dice: *Il carattere delle ali macchiate non vuol dire nulla.* Egli rifiuta di ammettere che le uova a barchetta con *file di remi* sono caratteristici delle uova di *Anopheles;* dice che le zanzare con ali macchiate usate nei miei esperimenti del 1897 non erano le stesse che feci vedere a DANIELS nel dicembre 1898, e che pure inviai a GRASSI nello stesso tempo.

Io faccio ora una domanda. Perchè nella sua pubblicazione del 28 novembre 1898, con BIGNAMI e BASTIANELLI, GRASSI scrisse: *Verisimilmente i due* mosquitos *colle ali macchiate, nei quali il* ROSS *in India trovò stadi di sviluppo simili a quelli del* proteosoma, *appartenevano pure alla specie di* Anopheles claviger, *Fabr.* Ciò avvenne prima che io avessi mandato al GRASSI da Calcutta le zanzare con le ali macchiate. Perchè allora, se la mia descrizione di queste zanzare era senza valore, pensò il GRASSI ch'esse erano *Anopheles claviger?* È davvero assai straordinario!! Egli doveva possedere delle ragioni per formarsi quest'opinione! Già nel novembre 25, CHARLES scrive che: *Egli* (GRASSI) *aveva davanti a sè il* British Med. Journal, *col vostro articolo del 18 dicembre 1897, e parve perfettamente soddisfatto che la vostra descrizione della zanzara si riferiva all'*Anopheles claviger. Ora dunque nel 1900 il GRASSI trova la mia descrizione senza valore!

Il fatto è, nonostante tutto ciò che GRASSI ha detto, che le uova degli *Anopheles* sono caratterizzate da una singolare membrana che dà l'apparenza di remi quando l'uovo è visto di profilo. GRASSI dice che nessuno conosceva le uova delle zanzare quando io scrissi. Qualche minuto di lavoro con alcune zanzare fecondate lo avrebbero abilitato a conoscere la forma delle uova e a verificare la mia descrizione. *Questo, accompagnato dal fatto* che l'*Anopheles claviger* ha le ali macchiate, lo decisero.

Quindi, quando il GRASSI nega che le mie zanzare del 1897 erano *Anopheles*, io rispondo che, egli stesso, giudicando solamente dalla mia descrizione, fu il primo a chiamarle così nel suo articolo del 28 novembre 1898.

Io aggiungo ch'egli stesso ammette che i parassiti umani si sviluppano solamente negli *Anopheles.* Siccome poi le mie zanzare del 1897 con ali macchiate furono, come lo provai, allevate in bottiglie dalla larva, *cos'altro potevano essere se non Anopheles!*

Fate e dite quanto vi piace, Prof. GRASSI; ma non potete sottrarvi ai fatti!

La ragione per cui io non ho impiegato reali nomi scientifici è ben cono-

sciuta, particolarmente poi da GRASSI. Io non sono un *difterologo*. Ero un medico dell'armata in India quando feci queste ricerche, e non aveva FICALBI che mi guidasse. Fui obbligato di adottare dei nomi di mia invenzione, per i vari gruppi di zanzare da me usate. Avevo adunque la mia *zanzara grigia*, la mia *zanzara variegata*, e una famiglia separata dagli ordinari insetti variegati e grigi che chiamai *zanzare con ali macchiate*. Quantunque io non avessi da principio conosciuto i veri nomi zoologici di questi gruppi, ne aveva però con anni d'indefesso studio conosciuto i punti caratteristici. Conoscevo il gruppo delle zanzare macchiate dalle loro uova, dalla loro forma e dalle loro attitudini. Io ho trovato differenti specie di questo gruppo nelle varie parti dell'India. Nel 1897 riescii, dopo due anni di risultati negativi, a coltivare le semilune in tre zanzare con ali macchiate; ma al momento di tale successo ricevetti l'ordine di recarmi in altra parte dell'India. Nel 1898, seguendo la traccia tenuta nel 1897, scopersi l'intero sviluppo dell'*haemosporidium* degli uccelli nelle zanzare. Nel principio del 1899 appresi da diverse fonti i nomi zoologici dei vari gruppi di zanzare e trovai che le mie zanzare *grigie* e *variegate* appartengono al genere *Culex*, e quelle con ali macchiate al genere *Anopheles*.

Nel febbraio dello stesso anno ritornai dall'India in Inghilterra.

Questa è la semplice storia delle ricerche a mezzo delle quali, secondo il presidente della *Royal Society* e molti altri, fu in verità stabilita la teoria delle zanzare sulla malaria.

Aggiungo ancora le seguenti osservazioni:

Le mie pubblicazioni non costituiscono le sole prove delle mie ricerche. Inoltre le mie osservazioni sono descritte con dettagli molto più minuti, in lunghe serie di lettere scritte quasi ogni settimana a MANSON e in qualche lettera a LAVERAN ed altri. Coloro adunque che conoscono tali fatti non vengono sviati dagli argomenti del GRASSI, ma riconoscono solamente il motivo da cui gli furono inspirati.

Uno scienziato che desidera di esprimere la sua incredulità sui lavori di uno che lo ha preceduto, si trova alle prese con un'opera di grande delicatezza. Essendo egli stesso interessato nella questione, non deve permettersi di parlare senza avere prove intiere e assolute. Sopratutto dovrebbe accordare debito peso ad ogni fatto che parla in favore del suo predecessore.

Io ritengo che le mie ricerche, quantunque interrotte al momento del successo, ci diedero non solamente i primi allevamenti dei parassiti umani nelle zanzare, ma anche il punto fondamentale sul quale si sono basate tutte le ricerche posteriori. Ora ogni parola del GRASSI dimostra ch'egli desidera d'ottenere il credito di queste ricerche per se stesso.

Ha egli taciuto prove evidenti? Sì. Egli tacque la mia prefazione del 18 dicembre 1897, la quale è essenziale per comprendere le mie ricerche.

Ha egli provato le sue asserzioni? Ben lontano dal provarle, egli non ha neppure dimostrato che le medesime posseggano un elemento di probabilità. L'asserzione che le mie zanzare avessero prima *punto altro animale* non è appoggiata su alcuna prova; anzi è contraria ai fatti conosciuti. L'asserzione

che le mie zanzare con ali macchiate non erano *Anopheles* è infondata e contraria a quanto ho dimostrato, alle affermazioni di DANIELS, ed anche alla sua stessa opinione espressa nel 1898.

***

Ed ora passo ad altre questioni.

Dopo aver attaccato il mio lavoro, GRASSI viene a pretendere che il suo era indipendente dal mio. A tale scopo, egli impiega i seguenti argomenti: 1° Egli ignora una importante pubblicazione del mio lavoro, la quale precedè le sue stesse ricerche. 2° Egli fa un rapporto assolutamente contrario ai fatti riguardanti certe date della pubblicazione, e 3° Egli omette passaggi delle sue stesse pubblicazioni, dando loro così un nuovo senso favorevole alle sue nuove pretensioni.

1° Come già prima ho accennato, cominciai le mie ricerche sulla malaria degli uccelli in febbraio 1898. I miei primi successi furono pubblicati da MANSON nel *British Medical Journal* del 18 giugno (del quale vi mando pure una copia). Questo giornale menziona gli esperimenti decisivi, a mezzo dei quali io ho dimostrato il fatto, che le mie cellule pigmentate erano in verità derivate dalla *haemosporidia* ingerita dalla zanzara; e inoltre descrive lo sviluppo degli *zygotes*, quasi sino a maturità. Contiene pure note di MANSON, LAVERAN, METCHNIKOFF e NUTTALL, colle quali essi accettano le mie ricerche. La pubblicazione fu fatta in modo molto chiaro; e siccome, considerata assieme alle mie precedenti pubblicazioni, stabilisce realmente il fatto che questi parassiti possono vivere nelle zanzare, attirò l'attenzione generale. Per ultimo poi, questa pubblicazione precedè totalmente le ricerche del GRASSI, le quali, secondo i suoi rapporti, non cominciarono che in luglio 1898. Ciononostante, io non posso trovare negli scritti del GRASSI alcuna menzione di questa nota fondamentale del MANSON del 18 giugno 1898. Ho cercato invano tale menzione negli scritti del GRASSI del 1898 e nei suoi *Studi di un zoologo sulla malaria*. Eppure in questo lavoro egli attacca severamente le mie pubblicazioni anteriori: non omette di far cenno di ogni suo più piccolo lavoro e pretende chiaramente che le sue ricerche erano indipendenti dalle mie.

2° Verso la fine del luglio 1898, epoca in cui GRASSI aveva appunto cominciato le sue ricerche, MANSON annunciò davanti alla *British Medical Association* il secondo fatto importante, comunicatogli da me per telegrafo, che io ero riuscito ad infettare uccelli sani a mezzo di morsicature di zanzare; questa notizia creò *quasi un furore*, secondo CHARLES, e venne pubblicata, con illustrazioni, nel *British Medical Journal* del 24 settembre. La nota preliminare del GRASSI in data del 29 settembre, e chiamata *Rapporti tra la malaria e peculiari insetti*, apparve nel *Policlinico* tre mesi e mezzo dopo che MANSON aveva pubblicato per la prima volta il 18 giugno le mie ricerche sulla malaria degli uccelli. Ora, alla fine della pagina 31 degli *Studi di uno zoologo sulla malaria*, GRASSI scrive:

Giova infine far risaltare che io arrivai agli Anopheles *malariferi indipendentemente da* Ross, *le cui ricerche sui parassiti malarici degli uccelli furono pubblicate quasi contemporaneamente alla mia prima nota preliminare.* Io debbo aggiungere che le mie ricerche sulla malaria *umana* erano state pubblicate più di nove mesi prima!

3° Lo studio del Grassi, chiamato: *Rapporti tra la malaria e peculiari insetti,* descrive la sua prima ricerca della relazione tra la prevalenza della malaria e le zanzare. Come fu originalmente pubblicato nel *Policlinico* del 1° ottobre, egli cominciò a pagina 469 coll'ammettere che la teoria delle zanzare *ha acquistato un altro forte argomento in suo favore dopo la dimostrazione indiscutibile che......... uno dei così detti parassiti malarici degli uccelli ha per ospite intermedio una zanzara.* A pagina 476 l'articolo chiudeva così: *In conclusione io sono d'avviso che il* Culex penicillaris *e l'*Anopheles claviger, *o per lo meno il* Culex penicillaris, *forse anche il* Culex malariae, *nella malaria si comportino come la zecca nella febbre del Texas.* La prima di queste osservazioni dimostra chiaramente che il Grassi già conosceva il mio lavoro sulla malaria degli uccelli allorquando egli scrisse la sua *prima nota preliminare;* la seconda dimostra che le sue ricerche avevano indicato come colpevoli tre zanzare, delle quali egli credè che la principale fosse la *Culex penicillaris.*

Verso la fine del novembre fu nondimeno decisivamente provato (se noi possiamo accettare la pubblicazione del 28 novembre 1898), colla scoperta delle mie cellule pigmentate nell'*Anopheles claviger*, che questa specie è la vera colpevole e non la *Culex penicillaris.* Nello stesso tempo ricevetti da Charles una completa traduzione della prima nota del Grassi. Fui dunque molto sorpreso del coraggio del Grassi nel sostenere recentemente che le sue ricerche erano state fatte indipendenti dalle mie, e che, basandosi su queste sue ricerche, egli aveva definitivamente riconosciuto come la colpevole l'*Anopheles claviger.* Così, nel *Policlinico* del 1° dicembre 1900, pag. 598, egli dice: *In seguito ad estesi confronti, proclamai come indiziati due specie di Culex, ma sopratutto l'*Anopheles claviger. La stessa parola *sopratutto* è usata nello stesso senso nel Capitolo I, degli *Studi di uno zoologo.* Desiderando di consultare le parole originali del Grassi, esaminai gli atti della R. Società dei Lincei del 1898, nei quali erano raccolti questi articoli, suppongo alla fine dell'anno, cioè dopo che era stato provato come l'*Anopheles claviger* fosse la colpevole. Trovai nella pagina 163 degli Atti, i *Rapporti tra la malaria*, esattamente come erano stati pubblicati nel *Policlinico*, ad eccezione che i due passaggi, che sopra ho citato, erano stati omessi, l'uno dalla pagina 163 e l'altro dalla pagina 171 degli Atti. Queste omissioni permettono ora al Grassi di sostenere che le sue prime ricerche erano davvero indipendenti dalle mie, ed anche che egli riconosce *sopratutto* l'*Anopheles claviger* come la colpevole (1).

---

(1) Non so la data precisa quando questi cambiamenti furono effettuati. È abbastanza che furono effettuati e che il signor Grassi ne prese vantaggio.

*
* *

Mi rimane solamente a correggere ancora alcune delle indicazioni del professor GRASSI.

Il suo argomento che *io non ho commesso alcun errore, ma ho seguito una strada scientifica mia propria*, è ben lontano dalla verità. I suoi errori sull'*amebe d'acqua fresca* e le *forme di degenerazione* erano errori della peggior sorte, basati su rapporti trascurati e studi incompleti; questi errori furono corretti dal MANSON, MAC CALLUM, e da me stesso, ma non dal GRASSI.

La sua asserzione ch'egli avesse scoperto l'oste dei parassiti umani con un metodo suo particolare, trovato da lui *fino dal 1892*, sono una pura invenzione. Egli scoperse con questo metodo primieramente la *Culex penicillaris* ma si servì della letteratura in tale maniera da far credere ch'egli avesse primieramente scoperto l'*Anopheles claviger*. Basta leggere alcuni giornali del GRASSI del 1898 i quali descrivono questa ricerca, per vedere ch'essi contengono null'altro che supposizioni.

Anche se questa ricerca (Policlinico 1° ottobre 1898) avesse definitivamente ed esclusivamente indicato l'*Anopheles claviger*, ciò che non fece, questa indicazione sarebbe stata solamente una congettura plausibile, data la ben conosciuta incertezza sulle ricerche epidemiche (1). Nonostante tutto quanto GRASSI ha detto vi è solamente un mezzo sicuro per trovare, che un dato animale è capace di ospitare un dato parassita; e questo è con lo *scoprire il parassita nell'animale stesso.*

Fu provato che l'*Anopheles claviger* era la colpevole solamente colla scoperta del parassita della malaria nell'interno della medesima. Per provare tale fatto era in primo luogo necessario di conoscere la posizione e la forma del parassita nell'interno della zanzara. Questi fatti furono da me già dati nelle mie ricerche anteriori. GRASSI non fece altro che applicare semplicemente le mie ricerche anteriori. L'asserzione ch'egli scoperse il secondo oste del parassita umano (*Studi di uno zoologo*, pagina 5) è semplicemente infondata.

Mi sento anche giustificato nel credere che fu la mia descrizione delle zanzare con ali macchiate che realmente fece sospettare al GRASSI l'*Anopheles claviger.*

---

(1) È divertente il notare che io avevo già provato questo metodo in India (Indian medical Gazette, aprile e maggio 1898). Debbo aggiungere che quando io raccomandai questa ricerca del GRASSI negli Annales Pasteur, 1899, ero ignaro di alcuni fatti che ora sono venuti a mia conoscenza. Ritiro adunque le mie due asserzioni, che il GRASSI avesse lavorato indipendentemente da noi e ch'egli avesse indicato definitivamente l'*Anopheles claviger*. In contrario, sono convinto che tutti i lavori del GRASSI furono originati dalla pubblicazione del MANSON del 18 giugno 1898.

È pure assurdo l'immaginare che fosse possibile di indicare precisamente l'oste dei parassiti umani col mezzo d'una ricerca continuata solamente durante due o tre mesi.

La pretesa del Grassi d'aver fatto una scoperta indipendente sullo sviluppo dei parassiti umani perchè, *a priori*, il loro sviluppo *aveva potuto essere* differente da quello dei parassiti degli uccelli, è una sofisticheria che parla per se stessa. In verità, lo sviluppo dei parassiti umani è assolutamente identico (come da principio sapevamo che sarebbe stato) a quello del *Proteosoma* degli uccelli. Cosa scoperse il Grassi veramente? Dopo aver nutrite allevate e disseccate le sue zanzare nel modo esattamente da me prescritto, egli non trovò altro senonchè il ciclo dello sviluppo ch'io aveva anteriormente trovato e descritto! Una grande *scoperta* in verità!

Di più, io aveva già coltivato anche i parassiti umani da oltre un anno!

Furono tutte le *scoperte* del Grassi dello stesso genere!

In conclusione, è assolutamente chiaro che la soluzione fondamentale di questo difficile problema fu principalmente ottenuta a mezzo dei lavori del Laveran, Manson, Mac Callum, e dei miei stessi. L'idea che tale soluzione sia stata ottenuta colla facile imitazione e con evidenti aggiunte sui miei studi, che è quanto Grassi ha fatto, e che egli non cominciò se non quando le principali difficoltà erano state attualmente superate, mi pare troppo assurda per esser menzionata!

Desidero che le mie parole non siano mal interpretate. Riconosco pienamente e con gran piacere, che molti fatti di grandissimo interesse sono stati aggiunti ai nostri risultati, in Italia ed in altre parti del mondo, da numerosi e capaci osservatori.

Se il Grassi si fosse accontentato del credito che gli spettava sotto tale rapporto, l'avremmo ringraziato.

Devo invece altamente protestare contro le sue eccessive pretese in ogni cosa, che dimostrano la tendenza ad arrogarsi il merito anche dei lavori altrui.

Pongo fine alla questione col rimarcare che tutte le sue asserzioni sono precisamente della stessa natura di quelle che già prima ho menzionato.

Per esempio, io smentisco assolutamente le seguenti affermazioni del Grassi:

1. D'aver io fatto vedere una sua preparazione in una conferenza a Londra. Io non ho mai visto alcuna preparazione fatta dal Grassi.

2. D'aver io detto definitivamente che fossi riuscito ad infettare persone col bere dell'acqua. In contrario io ho detto che i miei esperimenti non avevano dato risultati decisivi.

3. D'aver io detto in modo certo che le mie zanzare grigie trasmettessero la febbre terzana. In contrario io ho solamente pensato che questo fosse possibile.

4. Di non aver completato in India la coltivazione dei parassiti umani perchè non ne ero capace. In contrario, io non lo feci solamente perchè il mio lavoro era costantemente interrotto da altri doveri. Fin dal febbraio 1899, io non ho vissuto in un paese affetto da malaria, ad eccezione di cinque settimane in Africa!

Non sarà dunque per me necessario il continuare questa polemica.

Debbo per ultimo esprimere la mia profonda riconoscenza per la cortesia e la liberalità che il *Policlinico* mi ha dimostrato.

Se corro il rischio di pormi in una posizione svantaggiosa, dovendo servirmi in questa discussione d'una lingua straniera, si è perchè ho creduto spettare di diritto ai miei onorevoli colleghi della professione medica in Italia, connazionali del Baccelli, del Golgi, Marchiafava e Celli, di conoscere per i primi ogni reclamo che avevo a porgere contro uno dei loro concittadini.

Suo devotissimo servo

Liverpool, 5 febbraio 1901.

Ronald Ross.

ERRATA.

Nella mia prima lettera ho notata che « secondo Charles » Grassi aveva scoperto gli *zigotes* derivati dalle semilune nell'*A. Claviger* alcune ore dopo aver veduto le mie preparazioni. Ciò doveva invece esser scritto: « *Secondo una lettera del Charles del due dicembre 1898* ». In una lettera anteriore (25 nov.) Charles dice aver creduto capire che Grassi dicesse aver egli appunto trovato gli *zigotes*, ma dal contenuto della medesima essi sembravano essere stati *zigotes*, derivati da uccelli; non vi ha però alcuna evidenza per provare ch'essi furono veduti dal Charles. Da altre informazioni in mio possesso, risulta chiaramente che le mie preparazioni erano state inviate al Charles e a Bignami fin già da due settimane prima.

R. Ross.

Replica del prof. Grassi.

Egregio signor Redattore,

Con molto ritardo il signor Ross mi fa una lunga controrisposta. Questa mi persuade che non è il caso di continuare a discutere: chi vuole farsi un'idea giusta della questione non ha che a leggere tutto ciò che amendue abbiamo pubblicato. Essendo le cose in questi termini, mi limiterò a dare alcuni saggi del valore dei ragionamenti di Ross. Voglio essere castigatissimo nel linguaggio:

1. Nella controrisposta di Ross non viene discussa punto per punto, come io mi aspettava, la confutazione da me fatta alla sua prima lettera; perciò al lettore riesce difficile orientarsi, e restano senza controrisposta punti essenziali. Così Ross non risponde alla mia dichiarazione che è per lo meno destituita di ogni fondamento l'accusa non documentata relativa alla filaria; così non discute che in minima parte quel processo scientifico da me seguito nello studio della malaria che dimostra come io abbia lavorato indipendentemente da lui; così la lunga citazione di Ross intitolata *prefazione* (questo titolo manca però nel lavoro originale), era già stata confutata nella mia prima risposta del *Policlinico* (pag. 595) ed egli non tiene alcun conto di questa confutazione (1).

Invece di aderire al mio desiderio di veder resa di pubblica ragione la sua corrispondenza con Charles, egli si limita ad una coscienziosa *errata*; e ritratta anche giudizi altra volta pubblicati in base a fatti nuovi che però non espone.

---

(1) Ross traduce *mosquitos* colla parola zanzara. mentre la parola *mosquitos* notoriamente è un nome collettivo per una gran quantità di specie pungenti (zanzare, moschini, serrapiche, papataci), che appartengono specialmente alla famiglia delle *Culicidae* (zanzare) e delle *Simuliidae* (Vedi Leunis, *Synopsis der Thierkunde*. Zweiter Band, 1886, pag. 370).

Ross non distingue le mie ricerche sulla malaria del 1890 da quelle recenti, ciò che purtroppo viene a generare confusione nel lettore (1), ecc., ecc.

2. Ross scrive che io sono stato condotto a pensare agli *Anopheles* dalle sue Note (2).

Tutti sanno che ciò non è. Se fosse stato possibile orientarsi coi lavori di Ross, e se con essi mi fossi veramente orientato, cose l'una e l'altra che io nego, non avrei pubblicato che oltre all'*Anopheles claviger* erano sospetti anche il *Culex penicillaris* e il *Culex malariae* e invece di dedicare i mesi estivi, com'è notorio, a far ricerche comparative in tutta Italia, mi sarei affrettato a sperimentare gli *Anopheles*. L'asserzione di Ross è dunque semplicemente per sè stessa inverosimile e in realtà infondata.

3. Vengo al punto cardinale della nostra controversia. Io sostengo che le pochissime esperienze fatte da Ross sull'uomo non sono scientificamente sicure, specialmente perchè di quattro *mosquitos* dichiarati da Ross infetti di parassiti malarici umani, uno almeno era infetto, invece che di parassiti umani, di parassiti malarici degli uccelli. Risponde Ross:

« Smentisco assolutamente . . . . . di aver detto in modo certo che le mie zanzare grigie trasmettessero la febbre terzana. In contrario io ho solamente pensato che questo fosse possibile ».

---

(1) Ross accenna ad errori da me commessi: questi errori in ogni caso risalgono al 1890 e in realtà non si tratta di errori.

Nel 1890 io sono arrivato ad ammettere il fatto che i parassiti malarici non potevano vivere in vita libera cogli stessi caratteri che avevano nel sangue umano, e in semplice via d'ipotesi *supposi* che i parassiti malarici potessero presentarsi in vita libera sotto forma di amebe. L'ipotesi cadde ma il fatto restò indiscutibile.

Riguardo alle semilune io con Feletti scrissi: « Che le semilune siano invece forme degenerate e sterili è una ipotesi contro la quale parla il loro nucleo, la loro forma caratteristica e tutto quanto noi sappiamo della storia naturale degli esseri ». Dimostrai con Feletti per il primo che i corpi flagellati non esistono nel corpo dell'uomo, ma si formano soltanto fuori di esso. Li supposi, perciò, forme di degenerazione: l'ipotesi cadde, ma il fatto restò indiscutibile.

Non si tratta dunque di errori, ma di osservazioni buone e importantissime state da me male interpretate, interpretazioni date da me come ipotesi e non come fatti.

(2) Ross accenna anche a Ficalbi.

Si potrebbe supporre che coi dati incompleti di Ross sulle zanzare da lui sperimentate e col Ficalbi alla mano io fossi arrivato a sospettare come malariferi gli *Anopheles*. A questo riguardo è bene tener presente:

1° Che la monografia di Ficalbi sulle zanzare è stata pubblicata nel 1896, cioè prima degli esperimenti di Ross, il quale perciò avrebbe potuto servirsene;

2° Che per distinguere gli *Anopheles* dai *Culex* non occorreva affatto la monografia di Ficalbi, ma bastavano libri elementari di zoologia alla mano di tutti, come, per esempio, il Leunis; prima della monografia di Ficalbi ne esistevano altre, certamente molto meno buone, ma sufficientissime per il nostro scopo;

3° Che proprio nella monografia di Ficalbi manca quell'*Anopheles* che è, se non la stessa specie, una semplice varietà dell'*Anopheles* con cui avrebbe sperimentato Ross; questa specie, che pure esiste in Italia, era sfuggita a Ficalbi e venne da me scoperta;

4° Che nella monografia di Ficalbi manca appunto quell'unico carattere indicato da Ross cioè il carattere delle uova, che secondo Ross stesso mi avrebbe potuto condurre agli *Anopheles*, mentre invece i caratteri distintivi degli *Anopheles* dati da Ficalbi mancano senza eccezione nella descrizione di Ross;

5° Che oltre ai *Culex* e agli *Anopheles* si trovano anche in India come in altre località, due generi di zanzare denominati *Aëdes* e *Megarhina* e altri generi di *mosquitos*; tanto dei due nominati generi di zanzare come di molti altri *mosquitos* nessuno sa come sieno fatte le uova e niente esclude che qualcuno (e forse anche parecchi) dei nominati generi abbia le uova come quelle degli *Anopheles* e possa anche propagare la malaria umana; insomma nella descrizione di Ross *non si trova alcun carattere che possa, nello stato attuale delle cognizioni, ritenersi esclusivo degli Anopheles;*

6° Che Ficalbi si è occupato soltanto delle zanzare (Culicidi), mentre Ross parla di *mosquitos* che, come dico, in altra nota, comprendono, oltre alle zanzare, tutti i molti altri piccoli insetti alati succhiatori di sangue.

Per tutte queste ragioni è evidente che il lavoro di Ficalbi non poteva punto condurmi a supporre che le zanzare sperimentate da Ross fossero *Anopheles*.

È vero che Ross ha scritto che questa zanzara grigia (*Culex pipiens*) presa sopra un terzanario si era probabilmente infettata pungendo un uccello, ma questa dichiarazione non si trova nelle pubblicazioni di Ross del 97 e del 98 e per quanto io so, non si trova in alcuna sua pubblicazione fino al luglio 1899. Essa venne dunque dopo che io avevo pubblicato i risultati delle mie ricerche escludenti i *Culex* nella diffusione della malaria umana.

Si legga l'articolo 18 giugno 1898, citato da Ross, nel quale MANSON ci rende conto delle ricerche di Ross stesso.

Quivi, come nella prima pubblicazione di Ross, l'infezione del *mosquito* grigio con i parassiti terzanari viene riferita senza alcun dubbio, anzi viene usufruita per dimostrare che le cellule pigmentate (cioè i parassiti malarici) ingrandiscono nel corpo della zanzara (1).

Dalla circostanza che Ross attribuiva a questo *mosquito* grigio una settimana di età, io arguivo che egli l'avesse allevato in laboratorio.

Ora viene a insegnarmi che egli aveva invece riconosciuto l'età della zanzara dal grado di maturazione delle uova. Questa spiegazione tanto argutamente cercata, avrebbe fatto ben diverso effetto pubblicata nel 1897 invece che nel 1901.

V'ha di più: egli sa benissimo che è erronea; difatti a pag. 21 del *Report of the malaria expedition*, Liverpool, 1900, egli stesso ha pubblicato che le zanzare possono deporre le uova due volte. Ross stesso dunque dimostra come il calcolo dell'età delle zanzare basato sul grado di maturazione delle uova sia infondato. Aggiungasi che Ross sa ancora benissimo che il depositare le uova due volte fa pensare alla possibilità che la deposizione possa avvenire anche tre o quattro volte e perciò la zanzara di cui parla Ross, avrebbe potuto avere dieci, quindici e anche molti più giorni di età, invece dei sette assegnatile da Ross.

Ross cita a suo appoggio l'opinione di varie autorità: potrei dimostrare come la maggior parte di queste autorità mi attribuisca un merito ben più grande di quello che ammette Ross, e dimostrare anche, come in altri punti, alcune di esse siano cadute in errore; potrei anche citare altrettante autorità che mi concedono il merito che mi spetta. Ma queste citazioni e controcitazioni non mi sembrano molto provative: due di esse, però, hanno un incontestabile valore, e qui le riporto.

MANSON, l'autorità a cui Ross s'appella, ha scritto nell'edizione del 1900 del suo *Tropical diseases* una breve storia sulle recenti scoperte della malaria. Egli ammette che Ross abbia allevato i primi stadi di sviluppo dei parassiti malarici in *peculiari specie di mosquitos*, però in un paragrafo intitolato *Conferma ed estensione dell'opera di Ross*, scrive:

« GRASSI ha mostrato che varie specie appartenenti al genere *Anopheles*, molto più particolarmente l'*Anopheles claviger*, sono gli speciali ospiti dei

(1) Readers of the British Medical Journal will recollect that in the issue of December 18th, 1897, Surgeon-Major RONALD ROSS described certain pigmented cells found imbedded in the stomach wall in two specimens of a peculiar (« dapple-winged ») species of mosquito which had fed on a malarial patient whose blood contained the crescent plasmodium. The characters of the pigment in these cells were such that Dr. THIN, Mr. BLAND SUTTON, and myself concurred with Ross in regarding it as the product of the malaria parasite; but as to whether it belonged to a living parasite, or whether it was simply malarial pigment taken up by certain gastric cells of the insect as a normal physiological operation, the preparations and other evidence before us did not, we concluded, warrant a positive statement.

In a second communication to the Journal of February 26th, 1898, Ross stated that *he had subsequently found similar pigmented cells in a third « dapple-winged » mosquito fed on crescent-containing blood; and, also, in a grey or « barred-back » mosquito which had fed on a patient with benign tertian infection.* He further pointed out this significant fact — namely, that whereas the pigmented cells were but 7 μ. in diameter in one of his mosquitos dissected two days after feeding, in another mosquito killed four days after feeding the pigmented cells measured 17 μ.; in a third killed five days after feeding they measured 19 μ.; and in one killed about a week after feeding they had a diameter of at least 25 μ. In other words, these cells exhibited one of the evidences of life-growth.

(*Brit. med. Journal*, June 18, 1898).

(Le parole in caratteri differenti sono invece in caratteri comuni nel testo inglese).

parassiti della malaria umana ». Cita quindi le ricerche fatte, oltre che da me, da Bignami, Bastianelli, ecc, e chiude il paragrafo con le seguenti parole:

« L'ipotesi dei *mosquitos* è ora perciò passata dal campo delle congetture a quello dei fatti ».

Dopo aver citato le parole del maestro citerò le stesse parole dello scolaro, cioè di Ross. Ross in India, venuto a cognizione delle scoperte italiane *alla fine del 1898 e al principio del 1899* s'affrettò insieme con Daniels a sperimentare di nuovo sull'uomo *varietà grandi e piccole di mosquitos colle ali macchiate* (1) e *mosquitos grigi*. Daniels ne comunicò i risultati alla Società reale di Londra il 13 febbraio 1899 (2). *In due bei casi di terzana e in tre casi di semilune, due di essi con semilune in considerevole numero, gli esperimenti riuscirono tutti negativi.* Il 25 febbraio 1899 usciva appunto sugli *Annales de l'Institut Pasteur* una pubblicazione di Ross datata da Calcutta *31 dicembre 1898*. In essa egli menziona che in Italia (*tout à fait indépendemment de nous*) si era arrivati a dimostrare che l'*Anopheles claviger* è una zanzara specifica della malaria umana e riassume tutti i suoi lavori precedenti del 1897 e del 1898, cioè quelli su cui Ross basa i suoi reclami di priorità. Dice di aver ottenuto i primi stadi di sviluppo delle semilune in « *deux moustiques d'une nouvelle espèce* » senza più aggiungervi questa volta i caratteri delle ali macchiate e delle uova, e senza accennare affatto che potessero essere *Anopheles.* Soggiunge di aver ottenuto i primi stadi di sviluppo del *Proteosoma* « *dans les moustiques d'une espèce déterminée* » e prosegue:

« Mais il restait encore beaucoup à faire. Il était clair que désormais les recherches devaient être conduites dans deux directions. D'abord, il était nécessaire de fixer pas à pas l'évolution du Proteosoma dans le moustique, de façon à avoir un développement type pour tous ces parasites, et un guide pour la découverte des lois générales de la diffusion de la malaria. En second lieu, il était indiqué de chercher à connaître *d'une façon précise* (3) les hôtes des parasites humains et leur habitat. Ce dernier programme d'études était particulièrement attirant et promettait des découvertes intéressantes, mais je choisis le premier comme étant, en réalité, le plus important (*sic*). Poursuivre les deux à la fois était impossible à une seule personne..... ».

Espone in seguito le sue scoperte sul *Proteosoma* e, come ho già detto, cita i nostri lavori. In un punto scrive:

« Une oeuvre considérable, capable d'occuper un ou même plusieurs savants, reste à accomplir..... ».

In un altro aggiunge:

« Le doct. Laveran m'a écrit: « Je suis de l'avis de Manson; il est bien probable que le parasite du paludisme n'a chez l'homme qu'un hôte accidentel et qu'il doit se réproduire dans le milieu extérieur (probablement à l'état de parasite du moustique) sans que son passage dans le sang humain soit indispensable ». Je pense que les spores noires remplissent cette fonction, mais ce problème très-important n'est pas encore résolu..... ».

E conclude:

« Je considère comme probable que la malaria est communiquée à l'homme uniquement par les morsures des moustiques et peut-être d'autres insectes ».

Da queste citazioni risulta evidente in quali condizioni Ross aveva abbandonata nelle nostre mani la quistione della malaria.

Io mi limito a pregare il lettore di confrontare quanto è scritto nella lettera di Ross al signor Redattore pubblicata in questo numero del « Policlinico » con quanto lo stesso Ross aveva pubblicato nel 1898 e trarne una conclusione. Da parte mia torno soltanto a dichiarare che non ho nulla da modificare a quanto ho pubblicato nei miei *Studi di un zoologo sulla malaria.*

---

(1) Giles mi assicurò recentemente che in India è molto comune quella *zanzara colle ali macchiate* che Noè ha denominato *Culex mimeticus* per la sua grande rassomiglianza cogli *Anopheles.*

(2) *Royal Society, Reports to the malaria committee* 1899-1900, pag. 10.

(3) Nel testo originale queste parole non sono in carattere differente.

PS. Ross ha dedicato una parte notevole della sua risposta a dimostrare che dal suo articolo del 18 dicembre 1897, del quale fa una lunga citazione, risulta evidente che i *mosquitos* dalle ali macchiate, in cui aveva ottenuto lo sviluppo delle semilune, erano stati allevati in bottiglie dalle larve.

Per caso ho rinvenuto alcune delle copie delle lettere di Ross a Charles, regalatemi da Charles stesso.

Nella lettera del 19 dicembre 1898, Ross scrive che i due *mosquitos* dalle ali macchiate dei quali si parla nell'articolo del 18 dicembre 1897 erano stati allevati dalle larve, e aggiunge:

« *Sfortunatamente io trovo nel leggere il mio articolo del 18 dicembre 1897 che ho dimenticato di menzionare specialmente questo fatto* »...... « *Io spero che* Grassi, Bignami *e* Bastianelli *correggeranno il loro giudizio, quantunque io ammetta che il loro errore è dovuto alla mia propria trascuratezza* » (1).

Il giudizio di cui parla Ross riguarda la possibilità da noi ammessa, che i suoi *mosquitos* prima di pungere l'uomo avessero già punto altro animale.

Resta dunque dimostrato che Ross stesso nel 1898 ammetteva mancasse nel suo scritto quell'esplicita asserzione che oggi dichiara trovarsi in esso indiscutibile, tanto da indurlo a muovere a me gravi rimproveri per non averla saputa rinvenire, e risulta anche, come ho già scritto, che « ...... sta il fatto indiscutibile che l'asserzione netta e precisa che i tre *mosquitos* in discorso erano stati allevati dalla larva, è venuta dopo le nostre critiche, cioè troppo tardi ».

Questo fatto e l'articolo di Ross sopra citato, sugli *Annales de Pasteur*, costituiscono per i miei diritti di priorità un tal caposaldo da rendere inutile qualunque discussione.

B. Grassi.

Roma, 23 aprile.

(1) Ecco le parole del Ross: *There were three such mosquitos* (see B. M. I. of dec. 18. 1897 *and also* febr. 26. 1898) *all « dappled winged ». The first two of these were bred from the* LARVAE. *Unfortunately I find on reading my article of dec. 18, that I have forgotten* EXPLICITLY *to mention this important fact...... And I hope* Grassi, Bignami *and* Bastianelli *will correct their statement; though I admit their error is owing to my own carelessness.*

La lettera in discorso è ostensibile a chiunque lo desideri.

Due parole della Redazione.

Ci pare tempo di chiudere questa interessante polemica sull' etiologia della malaria.

Amanti sopratutto del vero, abbiamo, di buon grado, offerto modo ai valorosi ricercatori di esporre le loro pretese in modo esplicito e netto, anzi li ringraziamo per avere scelto il nostro giornale come palestra adatta alla loro contesa.

Ora, i nostri lettori e tutto il mondo — poichè nessun uomo di scienza e di cuore saprebbe disinteressarsi da tale problema — potranno giudicare a ragion veduta.

Siamo lieti di aver contibuito a che ognuno abbia il fatto suo.

La scienza sorvola sulle dispute personali e si ferma soltanto sull'interesse reale dell'argomento. Esso è tanto più vivo in quanto già trascende il campo scientifico per passare alle applicazioni profilattiche.

La esuberanza di materia ci costringe a rimandare al prossimo numero la pubblicazione della biografia del compianto prof. **Bizzozero**, *scritta per noi dal professore* Amico Bignami.

Tip. Nazionale di G. Bertero e C. L. Trimani, *segr. resp.*

(48)

Anno VIII. Roma, giugno 1901 Vol. VIII-M. (fasc. 7).

IL POLICLINICO

SEZIONE MEDICA

DIRETTA DAL

Prof. GUIDO BACCELLI

Direttore della Regia Clinica medica di Roma

SOMMARIO.

I.

Clinica Pediatrica della R. Università di Roma
diretta dal Prof. L. Concetti

Sull' azione terapeutica delle iniezioni endo-venose di iodio metallico

MEMORIA II.

Esperienze cliniche e relative ricerche di laboratorio nella scrofolo-tubercolosi infantile, nella infezione sifilitica e nel reumatismo articolare degli adulti

per il dott. L. M. SPOLVERINI
Assistente nella clinica ed aiuto medico negli ospedali.

I buoni risultati ottenuti colle esperienze negli animali e col sangue dell'uomo in vitro con questo metodo di cura, non che l'assenza di fatti spiacevoli durante le ricerche sperimentali (pubblicate in questo stesso giornale) (1), mi davano serio affidamento a sperare che anche nell'organismo umano tutto dovesse procedere senza alcun inconveniente: da qui la decisione di tentare senz'altro tale cura nell'uomo.

Nell'esporre nella mia prima memoria le ragioni per le quali io mi proponevo di studiare questo metodo di introduzione dello iodio, dimostravo anche chiaramente su quali malati esso si poteva sperimentare. Ed ecco perchè io in queste ricerche sull'uomo non solo ho avuto di mira quelli, in cui la cura iodica era indicatissima ed assolutamente necessaria,

---

(1) Policlinico, volume VII M., 1900.

ma anche quelli che o non tolleravano o non ricavavano alcun vantaggio dallo ioduro preso per bocca

A tale uopo mi sono servito di bambini affetti da peritonite, o linfoadenite tubercolare; ma d'altra parte era necessario eseguire delle ricerche anche su altre malattie ad es. reumatismo articolare ad andamento cronico e manifestazioni sifilitiche gravi; ciò che ho avuto campo di fare durante il mio servizio di aiuto medico degli ospedali e quindi intendo ora di riferire tali osservazioni tutte insieme.

Prima però credo utile accennare al metodo da me tenuto per fare queste iniezioni, ed alle altre ricerche, che mi sono proposto di fare a complemento di quelle cliniche. Il metodo, che ho adoperato per tali iniezioni endovenose è stato tanto semplice, quanto quello in uso per le iniezioni sottocutanee. Difatti preferibilmente sceglievo le vene dell'arto superiore, come quelle che si prestano meglio all'operazione (senza però escludere le altre); mettevo un laccio per rendere più visibili i vasi venosi, pulivo bene la parte ove si trovava la vena, di cui mi volevo servire, stropicciando fortemente con tamponi di ovatta impregnata di etere solforico, senza punto curarmi di lavare poi con una soluzione di sublimato corrosivo, essendo convinto che col solo etere raggiungevo lo scopo. Dall'altro canto con una comune siringa, montata da un sottile ago di Pravatz e contenente 5 cc. della soluzione iodo-iodurata, praticavo senz'altro l'iniezione endovenosa.

Tolto l'ago dalla vena, sempre con un tampone bagnato di etere solforico stropicciavo un poco la parte, indi applicavo sopra il foro piccolissimo fatto dall'ago (da cui il più spesso non usciva affatto sangue) una goccia di collodion elastico e così l'operazione era finita. Nella descrizione dei casi clinici si vedrà come io con questo metodo semplicissimo raggiungevo sempre lo scopo di eliminare qualsiasi inconveniente.

Inoltre ho stimato opportuno fare sopra i nostri infermi le seguenti ricerche:

1° *Esame clinico.*

2° *Orina.* — Ho ricercato: la quantità, il peso specifico, la reazione, l'albumina ed il sedimento per vedere se lo iodio così introdotto nell'organismo esercitava qualche azione deleteria a carico dei reni ed in caso positivo fino a quale punto. Nè ho trascurato di studiare anche l'urobilina, giacchè secondo le recenti vedute ritenendosi che essa stia in rapporto colla maggiore o minore distruzione del sangue, mi poteva fornire un mezzo indiretto, assai importante, per conoscere se lo iodio metallico a contatto del sangue nell'organismo umano lo alteri in qualche modo. Da ultimo ho ricercato anche lo iodio nelle orine per potere avere la prova di quando si iniziava la sua eliminazione e di quanto tempo esso rimaneva nell'organismo.

3° *Sangue.* — Una obbiezione a questo metodo, facile a prevedersi, conveniva eliminare durante il corso di queste esperienze, se cioè tali iniezioni alterassero in qualsiasi modo o distruggessero i globuli rossi. A questo scopo evidentemente si faceva necessaria la conta di essi; ed io la ho praticata in vari periodi adoperando due metodi o quello più comunemente usato (apparecchio Thoma-Zeis), o per mezzo di una speciale centrifuga, con cui nello stesso, tempo ed in modo assai semplice si può fare la conta tanto dei globuli rossi che dei bianchi. Nè ho certo trascurato il dosaggio dell'emoglobina, visto che l'importanza di quest'ultima non è inferiore alla conta dei globuli, che anzi col solo studio di essa noi ci possiamo formare un concetto abbastanza esatto delle condizioni del sangue circolante.

4° *Peso del corpo.* — Dalle ricerche sperimentali sullo iodio e specialmente sul ioduro di potassio è noto come esso, somministrato in dosi abbastanza elevate, riesca dannosa agli organismi viventi, in particolar modo nel senso che serve a fare consumare molto materiale di risparmio, per cui l'animale o l'uomo tende a deperire continuamente. D'altra parte è pure vero che altri sperimentatori non hanno potuto constatare i medesimi effetti deleteri dei primi, non ostante abbiano adoperato dosi piuttosto generose di iodio. In vista di ciò, oltre che per evitare ulteriori obbiezioni, anche per potere comprendere meglio l'azione esercitata dal medicamento, ho creduto necssario tenere esatto conto del peso del corpo del paziente, tanto prima che durante il corso delle mie ricerche.

Esposto così brevemente lo scopo del presente lavoro, il metodo adoperato e le ricerche eseguite, vengo subito alla descrizione dei casi su cui si è sperimentato.

Per ciò che riguarda i bambini, 4 di essi con peritonite tubercolare ed 1 con linfo e perilinfo adenite pure tubercolare mi hanno fornito il materiale. Dirò fino da ora che essi, perchè potessero essere sottoposti a questa cura, dovevano avere precedentemente reagito alla tubercolina.

Per questa prima serie di esperienze ho adoperato una soluzione iodo-iodurata del titolo seguente: iodo metallico gm. 1, ioduro di potassio gm. 3, acqua distillata e sterilizzata gm. 100. Ed in generale trattandosi di piccoli infermi, affetti da bacillo di Koch, ho creduto utile, seguendo il consiglio del mio maestro il Prof. Durante, limitarmi ad iniettare ogni volta non più di 5 cgm. di iodio metallico.

Osservazione I. *Peritonite tubercolare con ascite.* — M. Augusto, di anni 6, entrò in clinica il 9 febbraio 1900. Nulla dal lato ereditario; anamnesi remota negativa. 2 anni fa morbillo, da cui guarì bene. Sui primi di gennaio di quest'anno il bambino fu incolto da febbre e vomito, e la madre notò che l'addome si era ingrandito: fu purgato più volte, ma senza giovamento, perchè la febbre continuò, specie verso sera, sebbene leggera, e l'addome

sempre più si faceva grande. Intanto vi erano scariche diarroiche, fetide e stracciate. In tale stato ha continuato per più di 20 giorni, e la madre, vedendo che le condizioni del bambino sempre più peggioravano, lo ha condotto alla nostra clinica.

All'*esame obbiettivo* quello che colpisce a prima vista è l'addome ingrandito, quasi batracico, con cicatrice ombelicale sporgente, pelle liscia e pallida, reticolo venoso abbastanza appariscente, specialmente ai lati della linea mediana. Alla palpazione esso è duro, pochissimo trattabile e dolente nei due ipocondri: palpando superficialmente si notano delle scabrezze diffuse, invece profondamente in specie nella fossa iliaca sinistra si avverte come una massa: però questa manovra è tutt'altro che facile, perchè provoca dolore. A circa tre dita dall'ombellico in basso l'addome è ancora meno trattabile, circostanza che ci viene spiegata dalla percussione, la quale fa rilevare un suono ottuso matto, che si estende attorno attorno ai lati dell'addome in forma semicircolare e che cambia col cambiare di posizione del malato. Del resto nulla si rinviene a carico degli organi toracici: lo stato generale è abbastanza deperito, masse muscolari flaccide, pannicolo adiposo scomparso, cute e mucose visibili pallide. Si avverte inoltre una stomatite ulcerosa con gengivite espulsiva. Il bambino è piuttosto irrequieto, ha leggere elevazioni di temperatura verso sera, inappetenza e niente tosse: le sue funzioni gastro-intestinali sono male ridotte continuando la diarrea sopra descritta.

Si cerca allora per prima cosa di regolarizzare l'intestino e di curare la stomatite: infatti si somministra calomelano a dosi refratte per 4-5 giorni, lavaggi alla bocca con una leggera soluzione di formalina e dieta liquida assoluta (latte e qualche cucchiaio di ristoro). Dopo 8 giorni la stomatite è scomparsa e la diarrea accenna a diminuire sensibilmente; si continua colla solita dieta e si fa qualche clistere di acqua d'amido. Il 23 febbraio le condizioni dell'intestino sono divenute discrete; però rimangono invariati tutti gli altri sintomi ed allora si decide di praticare le iniezioni endovenose iodo-iodurate. Prima però si fa la prova della tubercolina, che riesce positiva; in pari tempo la radioscopia dimostra l'assenza di qualsiasi massa caseosa nel torace. L'esame delle orine fa rilevare che esse sono normali per qualità e quantità, se si eccettua la presenza dell'indacano. Nel sangue si rinvengono 3,500,000 globuli rossi e 15,000 globuli bianchi, con l'emoglobina al 55 %; il peso del corpo è di kg. 19.

Le misure dell'addome danno le seguenti cifre: circonferenza addominale, passando per l'ombelico, 60 cm.; circonferenza addominale massima 62 cm.; distanza dal pube all'apofisi ensiforme 25 $^1/_2$ cm.; distanza dall'ombelico al pube 13 cm.

24 febbraio. Si pratica nel braccio destro la 1ª iniezione endovenosa iodo-iodurata contenente 5 cgm. di iodio metallico. L'operazione riesce benissimo e non provoca dolore, solo verso la fine il bambino piange un poco per un senso di bruciore, che avverte lungo la parete venosa; del resto non si nota alcun disturbo immediato nè locale, nè a carico delle singole funzioni.

25 febbraio. Polso, temperatura, respiro, tutto invariato come se l'iniezione non si fosse praticata: il piccolo infermo non si lagna di nulla: localmente tutto procede bene; funzioni gastro-intestinali discrete; esame del sangue identico a quello dei giorni precedenti; nell'orina di nuovo solo la presenza di notevole quantità di iodio. Continua la dieta solita ed il riposo in letto.

26 febbraio. 2ª iniezione endovenosa di 5 cgm. di iodio nel braccio sinistro: nessun fatto degno di nota, solo il senso di bruciore in ultimo. La vena inoculata la prima volta presenta le sue pareti un poco indurite a principiare dal punto di inoculazione nel senso della direzione della corrente; tutto però è indolente, nè vi è alcun segno flogistico. Del resto lo stato di salute del bambino si mantiene stazionario. Dopo 2 ore dalla iniezione fatta si ripete l'esame del sangue, il quale non presenta nulla di diverso; anche le orine normali: assenza completa di urobilina, solo abbondanza di iodio. Nemmeno appena iniettato lo iodio il respiro, il polso e la temperatura subiscono variazioni apprezzabili.

28 febbraio. Nessun accenno di intolleranza iodica; il piccolo infermo ha appetito: pel resto non si lagna di nulla: solo verso sera si nota qualche leggera elevazione di temperatura. Le funzioni gastro-intestinali hanno ripreso abbastanza; nelle orine si rinviene ancora lo iodio. Ambedue le pareti delle vene inoculate si percepiscono indurite, ma indolenti e senza flogosi alcuna, nè edemi, con la pelle, che le ricopre, normale e mobile, ed in esse il sangue seguita a circolarvi. 3ª iniezione endovenosa di 5 cgm. di iodio, la quale procede bene come le altre.

3 marzo. Durante questi giorni non si è notato alcun fatto importante, tranne che un

leggero miglioramento nelle condizioni generali del nostro infermo, il quale chiede da mangiare (difatti gli si accordano delle minestrine leggere). Il suo addome si è fatto più trattabile: il polso, il respiro, la temperatura si sono mantenuti come nei giorni decorsi; così dicasi del sangue, e nelle orine non si rinvengono più che appena tracce di iodio. Localmente tutto è rimasto stazionario. 4ª iniezione endovenosa di 5 cgm. di iodio metallico.

5 marzo. Condizioni generali migliorate; funzioni gastro-intestinali soddisfacenti. Addome diminuito di volume: circonferenza addominale, passando per l'ombelico, 59 cm.; circonferenza addominale massima 61 cm.; distanza dal pube all'apofisi ensiforme 25 cm.; distanza dall'ombelico al pube cm. 12 e mezzo. Le vene sottocutanee sono meno visibili, e la cicatrice ombelicale meno sporgente, ventre più trattabile alla palpazione, liquido nell'addome notevolmente diminuito. Del resto le solite ricerche dimostrano che tutte le altre funzioni sono rimaste inalterate. Il peso del corpo è sempre di kg. 19. 5ª iniezione endovenosa simile alle precedenti.

8 marzo. Tutte le pareti delle vene fino ad ora inoculate si presentano ndurite per un tratto che varia da 8–10 cm. di lunghezza, però indolenti e ricoperte da pelle normale, con dentro il sangue che vi circola bene, almeno per quello che si può giudicare clinicamente: tanto è vero che oggi nel ripetere la 6ª iniezione di iodio mi sono servito di una vena precedentemente inoculata e perciò con pareti indurite; orbene l'operazione è riuscita come al solito, solo il senso di bruciore è stato un poco più intenso, ma del resto il liquido vi è penetrato senza difficoltà apprezzabile, tranne che la vena ha presentato una maggiore resistenza nel lasciarsi attraversare dall'ago. Lo stato del piccolo infermo è in continuo miglioramento, specie per i sintomi a carico dell'addome. Nell'orina assenza di urobilina, l'emoglobina è al 58 %; solo qualche sera ancora persiste una leggera elevazione di temperatura.

10 marzo. Non si rinviene più liquido nella cavità addominale: nè il ventre è più prominente; ora la palpazione è facile e con essa si avverte sempre quella specie di impacco in corrispondenza della fossa iliaca sinistra, quasi grande come i primi giorni, soltanto adesso non risveglia che lieve dolore. Nelle orine tracce discrete di iodio. Il bambino digerisce bene; vorrebbe alzarsi da letto. 7ª iniezione endovenosa di 5 cgm. di iodio.

13 marzo. Ieri il bambino ebbe febbre a 38°, ma dipendente da errori dietetici, tanto è vero che subito ha ceduto dietro un purgante. 8ª iniezione simile alle precedenti.

16 marzo. L'addome del piccolo infermo ci si presenta presso che normale: nemmeno tracce di liquido, non più vene nè cicatrice ombelicale appariscenti, ventre trattabile, indolente, solo si avverte il solito indurimento nella fossa iliaca sinistra, però anch'esso un poco ridotto; le misure dell'addome riguardanti la circonferenza dimostrano la diminuzione di cm. 2 e mezzo. Tutte le altre funzioni normali, appetito buono, ritorna un poco il colorito sulle gote; l'emoglobina è al 60 %, il peso del corpo aumentato di 120 gm.: e da due sere vi è apiressia completa. Si continua col solito vitto e si pratica la 9ª iniezione endovenosa di iodio.

20 marzo. Durante questi giorni il miglioramento è continuato sebbene lentamente: perdura l'apiressia, il bambino va evidentemente rimettendosi in salute.

Si sospendono intanto le iniezioni endovenose per vedere come procedono le cose: si somministra la dieta solita, aggiungendovi la cura delle goccie iodo-iodurate, prese prima di ogni pasto.

In tal modo il piccolo infermo è stato trattenuto in clinica fino al 15 aprile, epoca in cui le condizioni di salute essendo soddisfacenti potè tornare in casa. Il suo addome presentava le seguenti misure: circonferenza addominale passando per l'omblico 57 ½ cm.; circonferenza addominale massima 59 cm., distanza dal pube all'apofisi ensiforme 22 ½ cm.; l'indurimento nella fossa iliaca sinistra ancora apprezzabile, ma molto ridotto ed indolente, peso del corpo aumentato (kg. 19. 500), funzioni gastro-intestinali buone: emoglobina 63 %; mucose visibili ritornate colorate. Si raccomanda alla madre una dieta piuttosto rigorosa, e gli si continuano a somministrare le goccie iodo-iodurate. Si rivede il bambino più volte anche dopo tre mesi e sempre in buone condizioni di salute, tanto che oramai può considerarsi definitivamente guarito.

Osservazione II. *Entero-peritonite tubercolare.* — B. Alfredo di anni 7 entra in clinica il 25 febbraio 1900. Anamnesi remota negativa, solo pregressi catarri intestinali. La presente malattia data da poco più di un mese: ha cominciato con leggera febbre la sera, con dolore al ventre, il quale a poco a poco si è andato ingrossando, eppoi è sopraggiunta

diarrea. È stato purgato più volte e curato coi comuni medicamenti, ma senza alcun vantaggio; allora la madre vedendo che il male andava aumentando lo ha condotto da noi.

All'*esame obbiettivo* si nota l'addome ingrandito, con cicatrice ombelicale sporgente, visibile il reticolo venoso sottocutaneo, con pelle tesa, pallida, liscia, indolente spontaneamente. Esso è poco trattabile alla palpazione, che risveglia dolore in corrispondenza della regione ombelicale e che pel resto dà risultati negativi. La percussione fa rilevare suono timpanico nel quadrante superiore dell'addome, che però diviene ottuso a cominciare da due dita al disotto dell'òmbelico: facendo mettere il piccolo infermo su di un fianco il suono si rischiara dall'altro, ma più a sinistra che a destra. Le misure dell'addome dànno le seguenti cifre: circonferenza addominale passando per l'ombelico 62 cm.; circonferenza addominale massima 65 cm.; distanza dal pube all'apofisi ensiforme 27 cm.; distanza dal pube all'ombelico 12 $^1/_2$.

Del resto il fegato e la milza sembrano in condizioni normali; così anche gli organi toracici, solo vi sono i segni di una ipertrofia delle ghiandole peribronchiali apprezzabile anche colla radioscopia. Lo stato generale è mal ridotto; masse muscolari flaccide, pannicolo adiposo quasi scomparso, cute e mucose visibili pallide. Si notano leggere elevazioni di temperatura la sera, inappetenza e scariche diarroiche (3-4 *pro die*) giallastre. Si cerca per prima cosa di regolarizzare un poco le funzioni intestinali prescrivendo dieta lattea esclusiva, calomelano a dosi refratte e qualche clistere di acqua di amido. Difatti dopo una diecina di giorni di tale cura il bambino ha migliorato coll'intestino. Si stabilisce allora di curare la peritonite colle iniezioni iodo-iodurate, dopo che la prova della tubercolina è riuscita positiva.

Intanto l'esame completo delle orine fa constatare che queste sono normali; i globuli rossi del sangue si contano in numero di 3,200,000, con 12,000 globuli bianchi e l'emoglobina al 54 %: il peso del corpo è di kg. 19.100. Si sospende ogni altra cura, si continua la dieta solita.

8 marzo. 1ª iniezione endovenosa iodo-iodurata al braccio contenente 5 cgr. di iodio metallico: l'operazione procede nello stesso modo del caso precedente, cioè solo bruciore passeggero verso la fine.

10 marzo. Nessun disturbo che possa attribuirsi alla iniezione fatta; tutte le funzioni sono rimaste invariate, così pure l'esame del sangue e delle orine non mostrano nulla di diverso da quello del primo giorno, se si eccettua in queste ultime una notevole quantità di iodio. Localmente, come al solito, indurimento, che solo oggi comincia ad avvertirsi leggero, della parete venosa inoculata. 2ª iniezione endovenosa di 5 cgr. di iodio. Dopo 2 ore si esamina l'emoglobina, che si trova al 53 %, e nelle orine si rinviene lo iodio, ma assenza di urobilina.

12 marzo. Nessun accenno di intolleranza iodica; il piccolo infermo non si lagna di nulla, nemmeno di dolore nei punti di inoculazione, perchè veramente tutto procede bene; anche le funzioni gastro-intestinali sono discrete; persiste, ma non sempre, qualche leggera elevazione di temperatura serotina; nelle orine ancora tracce abbondanti di iodio. 3ª iniezione endovenosa di 5 cgr. di iodio.

14 marzo. Sembra che il piccolo infermo sia un poco più sollevato. Nelle vene iniettate il sangue continua a circolare senza difficoltà: le orine, il sangue, il peso del corpo non presentano nulla di notevole. L'addome è meno teso, le vene sottocutanee meno appariscenti, e l'ottusità nel quadrante inferiore diminuita. 4ª iniezione uguale alla precedente.

16 marzo. Le misure dell'addome sono le seguenti: circonferenza addominale passando per l'ombelico 60 $^1/_2$ cm.; circonferenza addominale massima 63 cm.; distanza dal pube all'apofisi ensiforme 26 cm.; distanza dall'ombelico al pube 12 $^1/_2$ cm.; esso è più trattabile e pochissimo dolente, la cicatrice ombelicale appianata, colla palpazione non si percepiscono che le asperità sottocutanee, il versamento ascitico è ridotto ad $^1/_3$ del primitivo. Per altro la leggera febbre la sera persiste tutt'ora: il bambino oggi ha avuto 3 scariche diarroiche, tanto che gli si somministra il calomelano. Pel resto non vi è niente di nuovo. Si ripete la 5ª iniezione endovenosa di 5 cgr. di iodio su di una vena precedentemente inoculata ed all'infuori di una maggiore resistenza nel penetrarvi coll'ago non si nota alcun che di speciale, solo il bambino avverte un senso di bruciore maggiore dell'ordinario.

18 marzo. Ancora iodio nelle orine, però assenza di sostanze anormali come urobilina, albumina, ecc.; l'esame del sangue è invariato. Persiste la febbre e le funzioni intestinali ancora non si sono ristabilite, non ostante il piccolo infermo continui a migliorare dei fatti peritoneali. 6ª iniezione endovenosa di iodio.

21 marzo. Scomparso il liquido nell'addome: però le condizioni generali da qualche

giorno non tendono più a migliorare, invece vanno peggiorando. Difatti le scariche diarroiche giallastre 3-4 *pro die* persistono insieme alla leggera febbre, vi è inappetenza e diminuzione del peso del corpo di 390 gr. Le vene delle braccia inoculate, all'infuori dal solito indurimento estendentesi per circa 8-10 cm., non presentano altri fatti patologici, esse si mantengono pervie alla circolazione.

Intanto però si sospendono le iniezioni e si cerca di fare una cura energica per poter riordinare le funzioni gastro-intestinali. Si somministra: calomelano, eppoi salolo, bismuto, lock, decotti astringenti, clisteri, ecc., ma ogni cura riesce inutile, perchè il bambino continua a peggiorare non solo coll'intestino, ma anche nello stato generale. Difatti il deperimento va aumentando, il peso del corpo va gradatamente diminuendo, inappetenza completa, l'emoglobina nel sangue ridotta al 45 %. Si fa allora diagnosi anche di enterite tubercolare, difatti dopo ripetuti esami si riescono a trovare i bacilli di Koch nelle feci. A poco a poco il piccolo infermo si è andato aggravando, il ventre si è avvallato e le gote e le occhiaie infossate: in tal modo ha continuato a vivere per altri 45 giorni dall'ultima iniezione fatta, fino a che a poco a poco si è andato spegnendo ed il giorno 2 maggio è morto. L'indurimento caratteristico delle pareti venose inoculate del braccio era andato scomparendo a poco a poco, tanto che negli ultimi giorni non era più apprezzabile. L'autopsia praticata confermò esattamente la diagnosi clinica di entero peritonite tubercolare e si constatò anche la presenza di tubercolosi delle ghiandole peribronchiali. Furono prese, per poi essere esaminate microscopicamente, le vene del braccio inoculate, le quali però al tatto sembravano normali, e del tutto uguali alle altre, come se non vi si fosse praticata alcuna iniezione.

Osservazione III. *Peritonite tubercolare fibro-caseosa con ascite.* — B. Giuseppe di anni 6 entra in clinica il 12 aprile 1900. Eredità ed anamnesi remota negativa: solo pregresso catarro intestinale. La presente malattia data da circa un paio di mesi, epoca in cui il bambino cominciò a lagnarsi di dolori addominali e ad avere ogni tanto scariche diarroiche; la mamma non ci sa dire se contemporaneamente sia venuta anche un poco di febbre. Intanto il bambino non ostante le cure andava sempre peggiorando, si dimagrava, e il ventre si ingrandiva.

All'*esame obbiettivo* si nota: addome meteorico, indolente spontaneamente, con reticolo venoso sottocutaneo bene manifesto; teso e poco trattabile. Colla palpazione si risveglia un poco di dolore e non si riesce a palpare nulla profondamente. La percussione dà suono ridotto ovunque, che diviene ottuso nel quadrante inferiore a circa un dito al disopra del legamento di Poupart; tale ottusità si sposta facendo cambiare posizione al piccolo infermo. Le misure dell'addome sono le seguenti: circonferenza passando per l'ombelico 59 cm.; circonferenza addominale massima 62 cm.; distanza xifo-pubica 23 $^1/_2$ cm.; distanza ombelico-pubica 10 cm. Il fegato e la milza in condizioni normali, solo spostati un poco in alto; gli organi toracici sani, solo qualche ronco diffuso. Del resto le condizioni generali sono scadenti, vi è anemia, cute pallida, masse muscolari flaccide e pannicolo adiposo assai scarso. Le funzioni gastro-intestinali discrete, qualche volta la sera si avvertono delle leggere elevazioni di temperatura.

Si tiene così qualche giorno in osservazione prima di intraprendere la cura delle iniezioni endovenose iodo-iodurate ed intanto la prova della tubercolina riesce positiva, le orine si riscontrano normali, se si eccettua l'indacano; l'emoglobina nel sangue si rinviene al 58 %, ed il peso del corpo di kg. 14.500.

18 aprile. 1ª iniezione endovenosa di 5 cgm. di iodio metallico. L'operazione procede bene, solo leggero bruciore in ultimo.

21 aprile. Durante questo tempo nessun fatto degno di nota: nelle urine abbondante iodio; l'esame del sangue invariato; tutte le altre funzioni generali, comprese le gastro-intestinali, si sono mantenute costanti. Ieri sera leggera elevazione di temperatura. Le pareti della vena inoculata indurite. 2ª iniezione endovenosa di 5 cgm. di iodio.

24. aprile. Nessun accenno di intolleranza iodica, il bambino non si lagna di nulla; localmente nel punto di inoculazione tutto procede uguale a ciò che è stato descritto nei casi precedenti. Il piccolo infermo ha appetito: il suo ventre sembra un poco più trattabile. Nelle orine di oggi lo iodio è assente. 3ª iniezione endovenosa simile alla precedonte. Dopo 2 ore si esamina il sangue che dà il 55 % di emoglobina e nelle orine si rinviene iodio.

27 aprile. L'addome non è più teso, e la palpazione non provoca più dolore, si sentono le solite asperità sottocutanee, e palpando profondamente nel quadrante inferiore si avvertono delle durezze: il suono in alto si va rischiarando, e l'ottusità è molto diminuita. Api-

ressia completa da 3 giorni, si continua la dieta solita dei nostri malati. Il polso ed il respiro non presentano variazioni apprezzabili, nemmeno poco tempo dopo l'iniezione. 4ª iniezione endovenosa di 5 cgm. di iodio metallico.

30 aprile. Anche lo stato generale del paziente comincia a migliorare: non si rinviene più liquido nell'addome: le sue misure danno le seguenti cifre: circonferenza addominale passando per l'ombelico 56 cm.; circonferenza addominale massima 60 cm.; distanza xifo-pubica 21 cm.; distanza ombelico-pubica 9 cm. È scomparso il reticolo venoso sottocutaneo. Il peso del corpo, il sangue e le orine non presentano variazioni apprezzabili. È scomparso l'indacano, non si è mai rinvenuta urobilina. Nessun sintoma di iodismo 5ª iniezione endovenosa uguale alle pecedenti.

3 maggio. Funzioni gastro-intestinali buone; localmente le vene inoculate si presentano indurite, in esse il sangue vi continua a circolare, tanto è vero che oggi si ripete la 6ª iniezione su di una vena precedentemente iniettata.

6 maggio. Anche lo stato generale del piccolo infermo comincia a risentire i benefici della cura: la palpazione addominale fa ancora avvertire delle masse profonde nel quadrante inferiore sinistro, ove il suono persiste ridotto. Si aumenta un poco il vitto e si ripete la 7ª iniezione di 5 cgm. di iodio.

In seguito vedendo che il bambino andava sempre migliorando, si stabilisce di sospendere le iniezioni e di somministrare invece delle goccie di soluzione iodo-iodurata e lo stesso vitto.

Difatti il miglioramento sebbene leggero è continuato; le misure dell'addome hanno dato le seguenti cifre: circonferenza addominale passando per l'ombelico 55 $^1/_2$ cm.; circonferenza addominale massima 58 cm; distanza xifo-pubica 20 cm.; distanza ombelico-pubica 9 cm. Alla fine di maggio la madre lo conduce via, per portarlo in campagna, in condizioni relativamente buone; addome normale, solo ancora era sensibile, sebbene assai diminuita, quella specie di impacco nel quadrante inferiore sinistro; il peso del corpo aumentato (kgr. 15.150), colorito della pelle sano, emoglobina 60 $^0/_0$.

Le vene inoculate all'infuori dell'indurimento non presentano nulla di speciale; esse lasciano passare il sangue. Gli si fanno continuare a prendere le goccie di tintura iodo-iodurata e gli si ordina una dieta leggera e nutriente. Si rivede il bambino dopo un paio di mesi in buone condizioni di salute come se non avesse avuto alcuna malattia. Delle vene delle braccia inoculate alcune ancora presentano le loro pareti indurite, altre sembrano ritornate normali.

Osservazione IV. *Peritonite tubercolare a forma ascitica.* — C. Angelo, di anni 7, entra in clinica il 25 aprile 1900. Genitori sani, il bambino ha sofferto 3 anni fa infezione malarica. La presente malattia data da circa un mese e mezzo, giacchè fino da allora la madre si accorse che il figlio si lagnava spesso di dolori intestinali, e che l'addome si andava ingrossando. Fu purgato più volte e gli furono applicati degli impiastri di farina di lino, ma non si notò alcun miglioramento, che anzi sopraggiunse anche qualche febbre: allora fu condotto da noi.

All'*esame obbiettivo* quello che subito colpiva l'osservazione era l'addome fortemente disteso, con cicatrice ombelicale sporgente, e manifesto reticolo venoso sottocutaneo, cute pallida e stirata. Per ciò appunto la palpazione riusciva negativa, sebbene fosse indolente: si avvertiva ovunque un suono ottuso matto che giungeva fino all'ombelico e che si spostava col cambiar di posizione del malato. Milza, fegato e diaframma fortemente spinti in alto. Le misure dell'addome erano le seguenti: circonferenza addominale passando per lo ombelico 69 cm.; circonferenza addominale massima 73 cm.; distanza xifo-pubica 24 $^1/_2$ cm.; distanza ombelico-pubica 13 $^1/_2$ cm. Gli organi toracici apparivano completamente normali e nemmeno la radioscopia svelava alcuna alterazione. Del resto le condizioni generali del bambino erano scadenti, ma non nel grado dei casi precedenti, si notava anemia, scarso pannicolo adiposo, e tutto il corpo ricoperto di lentiggini di varia grandezza. Le funzioni intestinali non buone, perchè spesso vi erano scariche diarroiche.

Si stabilisce di fare la cura delle iniezioni endovenose di iodio, ma prima si cerca di regolarizzare un poco l'intestino somministrando del calomelano a dosi refratte, dei clisteri ed una dieta liquida rigorosa. Intanto si nota che la prova della tubercolina riesce positiva, è nelle orine non si rinviene nulla di anormale tanto per qualità che per quantità. L'esame del sangue dà 3,500,000 globuli rossi, 7000 globuli bianchi ed il 60 $^0/_0$ di emoglobina; il peso del corpo kg. 20.

4 maggio. 1ª iniezione endovenosa di 5 cgm. di iodio metallico.

6 maggio. Stato generale e locale immutato: nelle orine ancora vi è iodio, nessuna va-

riazione a carico del sangue. apiressia completa, polso e respiro regolari. 2ª iniezione endovenosa uguale alla precedente.

8 maggio. Le funzioni gastro-intestinali si mantengono soddisfacenti: fino ad ora non vi è nessun disturbo dipendente dallo iodio nè generale nè locale, solo a carico delle vene inoculate si avverte l'indurimento delle pareti, già tante volte descritto. 3ª iniezione endovenosa di 5 cgm. di iodio metallico. L'esame del sangue fatto poco dopo ha dato il 58 % di emoglobina, iodio nelle orine ed assenza di urobilina.

11 maggio. Quest'oggi addome più trattabile, è meno teso, evidentemente un poco diminuito di volume e difatti le misure sono tutte più piccole di 1 $^1/_2$ cm., il liquido in parte riassorbito. Pel resto tutto è invariato: le funzioni generali si compiono bene: il bambino ha appetito. Solamente le vene iniettate sono dure, ma indolenti e lasciano passare il sangue. 4ª iniezione endovenosa uguale alle precedenti.

13 maggio. Nessun disturbo generale da iodio: le orine si mantengono normali per qualità e quantità, anche il peso del corpo è invariato: invece è molto sensibile il miglioramento a carico dell'addome, esso non è più teso, molto diminuito di volume, la cicatrice ombelicale normale, palpazione facile, il suono in gran parte rischiarato atteso il riassorbimento del liquido ascitico, il quale si rinviene ancora un poco (nella proporzione di circa $^1/_3$ dal principio della cura) solo nel quadrante inferiore. Funzioni gastro-intestinali buone, così pure il polso, il respiro e la temperatura. Solo la vena ultima inoculata si mostra dolente, colla pelle che la ricopre arrossata, dura per un tratto di circa 8–10 cm. di lunghezza, el a regione circostante leggermente edematosa: proprio come se si trattasse di una flebite incipiente, solo manca la febbre. Si ordinano impacchi caldo-umidi all'acido borico da ripetersi ogni 6 ore.

14 maggio. Le condizioni della vena ultima inoculata e del braccio sono identiche a quelle di ieri, anzi l'edema è aumentato sensibilmente; però perdurano l'apiressia e le condizioni generali buone del piccolo infermo. Si continuano gli impacchi caldo-umidi come ieri e si sospendono le iniezioni.

16 maggio. Con questa cura oggi il braccio è migliorato, la vena non è più dolente e meno arrossata, persiste ancora discreto edema: solita medicatura. Del resto tutto invariato, anche le condizioni dell'addome non hanno più continuato a migliorare.

18 maggio. Non si rinviene più nulla nella vena ultima inoculata; scomparso l'arrossamento, il dolore e l'edema, solo rimasta indurita, però non ostacolato il deflusso del sangue: invece peggiorate e di molto le condizioni dell'addome, giacchè il liquido si è andato rapidamente riformando in questi giorni di cura sospesa. Ecco le misure dell'addome: circonferenza addominale passando per l'ombelico 67 cm.; circonferenza addominale massima 70 cm.; distanza xifo-pubica 21 cm.; distanza ombelico-pubica 10 $^1/_2$ cm. Il bambino ha appetito.

20 maggio. 5ª iniezione endovenosa di 5 cgr. di iodio metallico: tutto procede bene come al solito.

23 maggio. L'ascite tende di nuovo a diminuire sensibilmente, e visto che questa volta nulla è avvenuto dopo l'ultima iniezione, si procede alla 6ª uguale alle precedenti.

25 maggio. Il liquido peritoneale continua a diminuire ed il ventre a rimpiccolirsi: però nella vena ultima inoculata si manifestano gli stessi segni (dolorabilità, arrossamento, edema) notati dopo la 4ª iniezione, tanto che si ricorre di nuovo agli impacchi caldo-umidi di acido borico.

In tal modo dopo 4 giorni tutto scompare, ma però la cura delle iniezioni si è costretti a sospenderla, visto il ripetersi di tali fenomeni (forse per idiosincrasia ?). Allora, dopo alcuni giorni, si nota, come la volta precedente, il peggioramento delle condizioni addominali: si stabilisce di tentare la cura medica solita, cioè iodoformio a piccole dosi per bocca, creosoto e pennellature di tintura di iodio con collodion sul ventre. Però non si ricava giovamento, perchè i sintomi peritoneali rimangono invariati, tanto che dopo 20 giorni di tale cura, si decide di tentare l'ultima *ratio*, cioè la laparotomia, la quale difatti praticata, riuscì a guarire il bambino, che così potè abbandonare il 21 giugno la clinica.

OSSERVAZIONE V. *Linfo-adenite e perilinfo-adenite delle ghiandole linfatiche del collo.* — P. Mariano, di anni 7, entra in clinica il 7 aprile 1900. Sembra che non vi sia nulla di ereditario, anche l'anamnesi remota è negativa, tranne catarri intestinali pregressi. Circa la presente malattia, la madre racconta che da anni il bambino presentava palpabili le ghiandole linfatiche del collo, ma da poco più di un mese e mezzo sono andate crescendo rapidamente fino a raggiungere il volume attuale: ed ecco perchè è stato condotto da noi. Del resto il piccolo infermo non ha tosse, nè si lagna di alcun male.

Esame obbiettivo. — Condizioni generali piuttosto scadenti, anemia discreta, cute e mucose visibili pallide, pannicolo adiposo scarso: apiressia.

Tanto gli organi toracici che addominali sembrano sani, almeno nè colla percussione, nè coll'ascoltazione si rileva nulla. Però colpisce subito un'evidente tumefazione da ambo i lati del collo, che dal lobulo dell'orecchio si estende in basso fino a due dita al di sotto dell'angolo della mascella. Esse poi occupano non solo tutto lo spazio compreso tra l'angolo mascellare ed il processo mastoideo, ma si estendono ancora più oltre: tumefazioni come due ovi, indolenti, spostabili in toto, duro-elastiche, a superficie irregolare, ricoperte da pelle normale, e che lasciano sentire solo qualche ghiandola dura ed isolata, ma le più riunite ad impacco. Del resto le funzioni gastro-intestinali sono buone, vi è appetito. La prova della tubercolina essendo riuscita positiva, si stabilisce di fare anche qui le iniezioni endovenose di iodio. Pertanto si pratica l'esame completo delle orine, che risultano normali, solo leggere tracce di indacano, nel sangue vi è il 55 per cento di emoglobina ed il peso del corpo è di kg. 17.190.

1° maggio. 1ª iniezione endovenosa di 5 cgr. di iodio metallico: solo leggero bruciore passeggero in fine dell'operazione.

4 maggio. Stato identico: 2ª iniezione endovenosa uguale alla precedente.

8 maggio. Fino a ieri tracce di iodio nelle orine: emoglobina del sangue invariata: il bambino si nutrisce volentieri (latte, uova e minestre); nessun disturbo proveniente dal medicamento introdotto. 3ª iniezione di 5 cgr. di iodio metallico.

11 maggio. Fino ad ora non si nota un miglioramento tale dei due tumori, che possa essere sicuramente apprezzato dalla vista e dal tatto, quantunque all'apparenza sembri esservi una leggera miglioria: le pareti delle vene inoculate sono indurite, ma lasciano passare il sangue. 4ª iniezione di 5 cgr. di iodio metallico.

15 maggio. Ora è evidente che specialmente a sinistra la tumefazione tende a diminuire, e tutto quell'impacco a farsi minore e meno duro. Il peso del corpo aumentato di 100 gr.: le orine ed il sangue invariato. 5ª iniezione endovenosa uguale alla precedente, soltanto questa volta viene ripetuta su di una vena precedentemente iniettata e quindi riesce un pochino più dolorosa e null'altro.

19 maggio. Nessun accenno di intolleranza iodica, fino a ieri tracce di iodio nelle orine; continua il miglioramento visibile e sensibile anche a carico della tumefazione destra. 6ª iniezione di 5 cgr. di iodio metallico.

22 maggio. Sempre apiressia: polso, respiro e funzioni gastro-intestinali normali. A sinistra la tumefazione si è ridotta della metà, e quel tessuto che teneva impaccate le varie ghiandole fra loro è andato a poco a poco riassorbendosi, tanto che al presente queste ultime si percepiscono in buona parte isolate: simili modificazioni sono avvenute anche nella parte destra, soltanto però in grado minore e la tumefazione si è ridotta di poco più di 1/3. Nulla di notevole a carico delle vene inoculate. 7ª iniezione endovenosa sempre di 5 cgr. di iodio.

25 maggio. Stato generale molto migliorato; peso primitivo del corpo aumentato di 200 gr.; emoglobina al 60 per cento: dalla parte sinistra del collo ora non si avverte più vero impacco, ma solo delle ghiandole linfatiche isolate, di grandezza varia, dure, elastiche, spostabili: a destra invece non è del tutto scomparso l'impacco, ma assai ridotto e si palpano anche qui alcune ghiandole isolate. 8ª iniezione uguale alle precedenti, solo riesce un pochino più dolorosa, perchè si ripete su una vena già inoculata altra volta.

29 maggio. Scomparso quasi l'impacco anche a destra: continua il miglioramento lento: si ripete la 9ª iniezione di iodio.

1° giugno. Le ghiandole isolate, che ora residuano ai lati del collo, regrendiscono a poco a poco, intanto migliorano molto le condizioni generali: è tornato al bambino anche un poco di colorito: si aumenta il vitto. 10ª iniezione di iodio.

In tal modo sempre migliorando il piccolo infermo, si decide di sospendere le iniezioni e di somministrare per bocca delle goccie di tintura di iodio iodurata. Il 18 giugno esce dalla clinica in buone condizioni di salute: peso del corpo aumentato di 700 gr.; anche l'emoglobina aumentata; aspetto notevolmente migliorato. Delle due tumefazioni ai lati del collo residuano soltanto alcune ghiandole indolenti, ma anch'esse ridotte di volume. Gli si fa continuare la cura delle goccie di iodio. Le pareti delle vene inoculate sono indurite per un tratto lungo 10-15 cm., ma non trombizzate.

(*Continua*).

II.

LABORATORIO DELL' OSPEDALE CIVILE DI FAENZA

Sulla natura e sul significato delle granulazioni iodofile e di quelle eosinofile nei leucociti

per il dott. U. BIFFI.

Le prime osservazioni sistematiche sull'esistenza di granuli iodofili nel pus e nel sangue sono quelle fatte dall'Ehrlich nel 1883. Egli li ritenne costituiti da glicogeno, sostanza che già Salomon e Hoppe-Seyler avevano da tempo sostenuto trovarsi nei globuli bianchi del sangue e del pus.

Dopo l'Ehrlich, molti autori si occuparono dell'argomento da vari punti di vista; rimando per la bibliografia al lavoro del Tarchetti e all'accurata rivista del Martini. Pochi furono però quelli che si proposero di studiare quale fosse la natura della sostanza iodofila e se veramente si trattasse di glicogeno come aveva affermato l'Ehrlich. Tale questione è stata di proposito affrontata, per quanto io so, in due lavori soltanto, in quello cioè fatto dallo Czerny, sotto la guida dello Huppert, e in quello del Tarchetti. Tutti gli altri se ne sono occupati incidentalmente, i più ritenendo come definitivamente provato che si tratta di glicogeno, altri emettendo ipotesi piuttosto strane, che non possono venir prese in considerazione, non avendo ricevuto alcun fondamento sperimentale.

Lo Czerny ritiene la sostanza iodofila una « Vorstufe » della sostanza amiloide, un corpo cioè destinato a divenire in seguito sostanza amiloide. Questa ipotesi fu già combattuta vittoriosamente dal Tarchetti ed io stimo quindi superfluo il soffermarmi ulteriormente su di essa. Un'affermazione dello Czerny sembrami tuttavia particolarmente degna di nota e cioè che la sostanza iodofila è meno solubile del glicogene epatico nell'acqua o in liquidi acquosi. Anch'io posso per le mie ricerche confermare questo asserto, con una lieve modificazione però nel senso che non sempre si verifica il fatto, o, meglio, che non lo si riscontra sempre nello stesso grado in tutti i casi, ciò che del resto fu osservato anche dal Tarchetti e dal Parodi, i quali affermarono che la reazione fatta per mezzo di una soluzione acquosa di iodio non è troppo sicura, perchè la sostanza iodofila è talora molto solubile.

La constatazione pertanto che la sostanza iodofila può alcune volte

presentare una resistenza all'azione dissolvente dell'acqua di gran lunga superiore a quella del glicogeno, insieme al fatto che questo suole presentarsi sotto forma di gocciole o allo stato di diffusione nell'interno dei tessuti e che, ad ogni modo, dato pure che per effetto della preparazione precipitasse, dovrebbe assumere allora, come glicogeno in sostanza, sempre lo stesso tono di colore collo iodio — ciò che in realtà non avviene — mi fecero sospettare che non si trattasse di questo corpo e furono il punto di partenza delle mie ricerche che esporrò in breve.

Il sostegno principale, l'unico forse, dell'opinione che la sostanza iodofila sia glicogene sta senza dubbio nella colorazione assunta per trattamento con iodio. A parte il fatto che la colorazione, come tutti ammettono, non ha sempre il tono rosso-mogano che è proprio di una delle reazioni più caratteristiche del glicogene, colorazioni simili possono venire assunte, come è noto, anche dalla sostanza amiloide e dalla emoglobina. Esclusa la sostanza amiloide e, per il momento, anche il glicogene, le mie indagini furono dunque dirette a ricercare se si trattasse veramente di emoglobina. E ricordando che fra le proprietà di questa sostanza spiccata è la sua affinità per i così detti colori acidi di anilina in genere e per l'eosina in ispecie, provai se per caso le granulazioni iodofile non fossero anche eosinofile. Così è di fatto. Descrivo la tecnica di cui mi sono servito in queste ricerche.

Il copri oggetti su cui era stato disteso in strato uniforme e sottile un sangue molto ricco di elementi iodofili veniva fissato alla lampada o in alcool-etere. Scalfivo poi, per mezzo di un ago sottilissimo, lo straterello di sangue con due linee parallele fra di loro e più vicine che fosse possibile: altre due ne tiravo in seguito allo stesso modo, ma perpendicolari alle prime e passanti circa per il loro mezzo. È facile comprendere che dall'incrocio di queste quattro linee risulta un quadrato, il quale, se sarà riuscito sufficientemente piccolo, potrà essere completamente compreso nel campo di un obbiettivo a forte ingrandimento.

Guardando al microscopio il preparato, in questo punto, si vedranno i lati del quadratino formati da grosse strie in cui lo strato di sangue è stato asportato dalla punta dell'ago. Il copri oggetti viene ora sottoposto all'azione del iodio ed esaminato al microscopio in corrispondenza del quadrato sopra descritto. Gli elementi iodofili compresi dentro di esso saranno facilmente numerabili e facilmente si potrà notare il rapporto di luogo fra i singoli leucociti e i lati del quadrato non solo, ma anche la posizione precisa dei granuli nell'interno dei leucociti stessi. A questo scopo io ho trovato opportuno disegnare accuratamente il quadrato, gli elementi iodofili e i granuli nella grandezza e nei rapporti fra loro in cui si presentano all'occhio dell'osservatore. Fissato così un

certo numero di elementi in modo da poterli poi sempre riconoscere, il copri oggetti veniva lavato in alcool comune, poi in etere e quindi asciugato con carta bibula; col quale trattamento ogni traccia di iodio resta eliminata. Deposta poi una goccia di soluzione glicerica satura di eosina su di un porta oggetti, vi si adagiava il copri oggetti sopra e si lasciava così dentro un essiccatore ad acido solforico lo strato di sangue per 24 ore in contatto col liquido colorante, dopo di che il copri oggetti veniva lavato con acqua, asciugato e montato in balsamo.

Con questo metodo ognuno può convincersi che i granuli, i quali danno la reazione iodofila, sono precisamente gli stessi che vennero descritti sotto il nome di granulazioni eosinofile e di granulazioni pseudo-eosinofile.

Se in tutti i casi poi i granuli iodofili siano anche eosinofili e se gli eosinofili siano sempre iodofili, è una questione che rimane ancora da risolversi. Io sono fermamente convinto della loro identità, quantunque non mi sia riuscito sempre di colorare coll'eosina i granuli dapprima colorati collo iodio e sebbene qualche volta abbia ottenuto la seconda colorazione in modo diffuso, mentre la prima metteva in evidenza le singole granulazioni. Ciò dipende probabilmente da insufficienza della tecnica; io ho osservato infatti che quando la seconda colorazione riusciva, nessun elemento e nessun granulo si colorava poi coll'eosina, il quale non si fosse prima colorato collo iodio e che per preparati dello stesso sangue allestiti nello stesso tempo, in qualcuno la seconda colorazione non riusciva, mentre era evidentissima negli altri.

Mi affretto poi a soggiungere che anche per i granuli e per le zolle di sostanza jodofila extracellulare è vero ciò che è vero per la intracellulare, il che dimostra una volta di più l'origine della prima da disfacimento dei granuli jodo-eosinofili. Se questo disfacimento avvenga nel vivo o sia un prodotto della tecnica istologica non è certo facile risolvere. Mentre non si può escludere assolutamente la prima possibilità, è però d'altronde sicuro che una parte della sostanza jodo-eosinofila extracellulare ha origine dalle nostre manipolazioni.

Non di rado infatti io ho notato il nucleo di un leucocito contornato da uno sciame fitto, ma irregolare per la configurazione di granuli jodo-eosinofili, granuli che non avevano più evidentemente alcuna sostanza cementante tra loro, quantunque derivassero certo dallo stesso globulo bianco, e che nel sangue circolante non avrebbero potuto in alcun modo trovarsi riuniti. A conclusione dunque di questa breve digressione sulla sostanza jodofila-extracellulare dirò che, a mio avviso, non si può dare ad essa un significato diverso da quello che si attribuisce alla intracellulare.

Mi preme intanto di fissar bene fin d'ora che le granulazioni jodofile descritte dai vari autori e dal Livierato riprodotte in una nitida tavola cromolitografica non sono altro (almeno per la massima parte) che le granulazioni eosinofile. Esse si tingono, oltre che col jodio e coll'eosina, cogli altri colori acidi di anilina e coll'acido picrico. E non solo ciò è vero per quanto riguarda il sangue ma altresì, come io ho ripetutamente provato, per le granulazioni jodofile del pus recente e per quelle eosinofile numerosissime delle cellule che Fr. Müiler e, dopo di lui, il Gollasch, il Fink, il Leyden ed altri molti trovarono nell'escreato e nel sangue degli asmatici. E se di altri argomenti abbisognasse la dimostrazione dell'identità fra i granuli jodofili e gli eosinofili, uno validissimo sarebbe portato dalle ricerche del Galli, eseguite contemporaneamente alle mie in questo stesso laboratorio. Quantunque il Galli non abbia fatto un conteggio degli elementi jodofili, pur tuttavia risulta dalla tavola n. 4 del suo lavoro che esiste una manifesta relazione fra il numero delle cellule eosinofile e l'intensità della reazione jodofila e ciò indipendentemente dalla malattia da cui l'infermo era affetto, la qual cosa dovrebbe sembrare ben strana a chi non ammettesse quanto io affermo. E per la stessa ragione dovrebbe certo sembrare una coincidenza molto curiosa questa: che gli autori i quali si sono occupati del rapporto fra granuli jodofili e granuli eosinofili da una parte e morfologia dei leucociti dall'altra, abbiano tutti asserito che tanto i primi quanto i secondi si trovano quasi esclusivamente nei globuli bianchi a nucleo polimorfo.

Ritornando ora alla questione sulla natura della sostanza jodo-eosinofila, parmi si possa escludere fin da questo momento l'idea che si tratti di glicogeno per le ragioni già dette e sopratutto perchè fra le proprietà di questa sostanza non vi è certo quella di tingersi coi colori acidi di anilina. A questo punto però credo opportuno l'insistere su di una riserva: io non nego la possibilità che in preparati di sangue disseccati, nell'interno dei leucociti o nel plasma qualche granulo di glicogeno precipiti per evaporazione del solvente; affermo però che dalle descrizioni della grande maggioranza degli autori risulta chiaro come essi abbiano inteso parlare di quelle granulazioni che si tingono anche coll'eosina, fatto su cui non mi rimase alcun dubbio dopo aver visto la tavola cromolitografica del Livierato. Dirò anzi di più che la tecnica di cui egli molte volte si è servito (applicazione di una goccia di soluzione di Lugol sul polpastrello del dito, puntura del dito stesso attraverso questa ed esame immediato della miscela di sangue e soluzione jodica che ne risulta) fa anche escludere la possibilità che il glicogene siasi raccolto in granuli durante il disseccamento del sangue sul vetrino. Ma dato pure, e non concesso, che io in questi miei apprezzamenti mi inganni e che

la maggior parte degli autori siasi davvero imbattuta in granulazioni di glicogeno, siccome è constatato d'altronde che anche le granulazioni eosinofile possono assumere coll'jodio una colòrazione simile a quella del glicogene, io chiederei come abbiano potuto distinguere le une dalle altre e quale parte delle loro conclusioni si riferisca alle prime e quale alle seconde.

Ancora poche osservazioni contro l'ipotesi che la reazione jodofila sia data da glicogeno: Se quello precipitato in granuli per effetto della preparazione fosse veramente glicogeno in sostanza esso dovrebbe, ripeto, tingersi come ho veduto avvenire sempre dei granuli di vero glicogene anche se di forma e dimensioni diversissime, sempre collo stesso tono di colore, ciò che contraddice al reperto comune. Di più esso dovrebbe sciogliersi facilmente nella soluzione di Lugol come ho constatato avvenire sempre per granuli di glicogene puro, preparato dal fegato di coniglio secondo il metodo di Salkowski, anche se inclusi in masse albuminoidi assai più spesse di un globulo bianco; fatto questo che non si verifica per nulla o almeno in misura assai limitata, per i granuli jodo-eosinofili come io stesso ho constatato e come lo provano all'evidenza i reperti positivi dell'Ehrlich (1° lavoro) dello Hofbauer e di quanti altri si sono serviti per le loro ricerche della soluzione acquosa jodo-jodurata.

*
* *

Escluse dunque assolutamente le due ipotesi che i granuli jodo-eosinofili siano di glicogene o di sostanza amiloide, per questo solo acquista maggior forza l'opinione che si tratti di emoglobina. Ma numerosi altri argomenti militano in favore di essa. Intanto il colore che a fresco presentano i granuli jodo-eosinofili è quello stesso dei globuli rossi. L'Israel a questo proposito così si esprime: « Le granulazioni eosinofile in preparati fatti con soluzione fisiologica di cloruro sodico mostrano un colore tra il verdastro e il giallastro, che somiglia a quello dell'emoglobina, colla quale esse hanno di comune anche la speciale affinità per i colori acidi di anilina », Al che io posso aggiungere che montando un preparato di sangue fissato nella solita maniera, prima in soluzione fisiologica, eppoi sostituendo ad essa, gradatamente, acqua distillata, si vede il colore naturale dei granuli jodo-eosinofili attenuarsi, e ciò nello stesso tempo in cui i globuli rossi scompaiono all'occhio dell'osservatore per il disciogliersi della loro emoglobina. Continuando l'azione dell'acqua per qualche tempo, i granuli eosinofili spesso si fondono insieme in una massa uniforme e scompaiono. Il comportamento non è, come sappiamo, sempre uguale, anche nello stesso preparato. La differente solubilità in acqua, che

tanto imbarazza nella supposizione che si tratti di glicogene, trova tuttavia una facile spiegazione ammettendo, come io credo, che si tratti di emoglobina. Infatti noi sappiamo che in diverse condizioni l'emoglobina subisce con grande facilità trasformazioni tali che modificano grandemente le sue proprietà, specie di fronte ai solventi. Così se venga esposta per alcun tempo all'aria si trasforma in ossiemoglobina e ciò spiega forse la differenza di comportamento della sostanza jodofila che alcuni hanno osservato in preparati dello stesso sangue, di cui una parte era stata trattata subito con jodio e l'altra soltanto dopo un esposizione piuttosto lunga all'aria. Sappiamo altresì che nell'interno dei leucociti l'emoglobina subisce una serie graduale di mutamenti di cui i primi ci sono annunciati dalla diminuita, poi mancata solubilità in acqua e che possono condurre alla formazione di pigmenti solubili soltanto in acido solforico concentrato. Della facilità con cui l'emoglobina può trasformarsi per opera del protoplasma vivente abbiamo del resto un bell'esempio nella malaria dove vediamo in poche ore l'emoglobina dei globuli rossi invasi dal parassita percorrere tutte le fasi della metamorfosi fino a pigmento. Un ultimo fatto e non certo il meno importante in favore dell' ipotesi che i granuli jodo-eosinofili siano costituiti da emoglobina sta nella osservazione del Barker che le granulazioni eosinofile contengono, a differenza delle altre granulazioni dei leucociti, ferro, osservazione che io posso per le mie ricerche confermare. In base a tutte le ragioni suesposte credo dunque che la sostanza jodo-eosinofila debba essere ritenuta emoglobina o un suo prossimo derivato, ipotesi che per quanto riguarda i soli granuli eosinofili fu già da tempo emessa dal Semmer e che sola è atta, come vedremo anche in seguito, a dare una spiegazione dei fatti.

***

Quale può essere il significato della presenza di emoglobina nei globuli bianchi? Ammesso che i granuli iodo-eosinofili siano costituiti da emoglobina, è difficile poter negare un legame fra essi e le emazie. Sulla natura di questo nesso può tuttavia discutersi molto. Dopo la dimostrazione da me data colle presenti indagini e considerazioni della identità fra granuli eosinofili e iodofili, almeno nel senso in cui la maggior parte degli autori suole intendere questi ultimi, le numerose ricerche fatte sui primi e sui secondi, devono, a mio avviso, essere fuse insieme; ne risulta così un materiale analitico assai ragguardevole, da un esame accurato e critico del quale può forse scaturire la conoscenza del significato intimo di questa particolarità istologica. Io certo non intendo sobbarcarmi a un compito così arduo; tuttavia non posso a meno dal notare che una spiegazione

del problema più delle altre si impone, quella cioè che i granuli iodo-eosinofili altro non rappresentino se non uno dei tanti fenomeni di fagocitosi sui quali si basa la funzione fondamentale dei globuli bianchi. È probabile cioè che questi granuli altro non siano che detriti di emazie inglobati dai fagociti. Con simile ipotesi, che già fu emessa dal Klein per quanto riguarda le granulazioni α di Ehrlich, ricevono una chiara spiegazione tutti i fatti osservati, compresi quelli che non ebbero interpretazione di sorta e gli altri molti su cui gli autori trovansi in disaccordo. Riandiamo i principali fra di essi e soprattutto quelli sulla constatazione dei quali tutti o quasi tutti gli autori si accordano, perchè danno maggior affidamento di essere stati rilevati convenientemente.

È notissimo che i detriti dei globuli rossi appartengono alle sostanze a chemiotassi fortemente positiva ed è stato d'altra parte verificato, che anche in circolo i globuli rossi possono, massime in casi di intossicazioni, morire e disgregarsi. I loro detriti continuano, dice il Grawitz, a circolare fino alla loro fine. Ma quale è questa fine? Data la constatazione sperimentale che essi possedono chemiotassi positiva nulla di più ovvio del pensare che la loro fine sia, per gran parte, nel protoplasma dei globuli bianchi. Si sa d'altronde che di questi alcuni soltanto hanno spiccato potere fagocitario e cioè quelli che possedono movimenti ameboidi e che morfologicamente si distinguono per il loro nucleo a bisaccia.

Ora già da tempo fu notato che i granuli eosinofili si trovano quasi esclusivamente nei leucociti a nucleo polimorfo; Gabritchewski e Livierato (vedi tavola) osservarono la stessa cosa per i iodofili ed io posso confermarla per i iodo-eosinofili. Mi sembra che questa coincidenza di fatti sia abbastanza significativa.

Numerosissime sono poi le osservazioni raccolte nel campo clinico. Tutti gli autori si accordano per affermare coll'Ehrlich, che la sostanza iodofila si trova nei leucociti appena essi abbandonano il circolo in seguito ad uno stimolo infiammatorio. Così la si trova abbondante nel pus di ascessi acuti ma, si noti bene, non tarda a scomparire quando il processo si fa cronico. Nei processi infiammatori acuti si ha infatti dilatazione dei vasi e diapedesi dei globuli rossi, i cui detriti vengono inglobati dai bianchi, fatto che naturalmente non si verifica più quando il processo flogistico si arresta. Una parte dei leucociti carichi di granulazioni iodo-eosinofile, in tal modo formatesi, può ritornare in circolo. E questo spiega perchè in seguito a suppurazioni *acute* si abbia l'aumento dei granuli iodofili nel sangue.

Nell'escreato degli asmatici sono abbondantissime le cellule a granuli iodo-eosinofili e quasi sempre si nota un aumento di esse nel torrente

circolatorio. Durante l'accesso asmatico le pareti dei capillari bronco-polmonari subiscono una temporanea alterazione come basterebbe a provarlo il fatto che in un accesso d'asma può insorgere l'edema acuto del polmone. Dalle pareti alterate esce quindi una certa quantità di globuli rossi che muore, si disgrega, e viene inglobata dai fagociti. Le cellule iodo-eosinofele che ne risultano sono in parte emesse collo sputo ed in parte ritornano in circolo, dove noi le vediamo in maggior numero che per il consueto.

Hofbauer trovò notevole aumento della sostanza iodofila-extracellulare in un caso di porpora emorragica con stravasi sanguigni sottocutanei; Goldberger e Weiss hanno osservato un aumento notevolissimo e costante della sostanza iodofila extracellulare nel sangue di malati con ematomi sottocutanei e, generalmente, in tutti i casi in cui si aveva versamento sanguigno negli interstizi dei tessuti. Kaminer in 10 casi di sepsi, affezione che si accompagna, come è noto, a forte emocitolisi, trovò sempre una evidentissima reazione iodofila. La maggior parte degli autori che si sono occupati del come si comporta la sostanza iodofila nel sangue dei tubercolosi, ne hanno riscontrato spesso gran copia, il che sta benissimo in accordo coll'osservazione del Grawitz, che le cellule eosinofile aumentano nel torrente circolatorio per le iniezioni di tubercolina e cogli studi recenti del Pavillard, il quale ha notato che quando nel corso della tubercolosi l'intossicazione bacillare si accentua, diminuisce rapidamente il numero delle emazie e nello stesso tempo si ha un aumento in circolo dei leucociti polinucleati (fagociti).

Mi preme frattanto di far osservare che i processi sì locali che generali in cui si suole trovare aumentata la sostanza iodofila dei leucociti sono per l'origine, per la natura, per il decorso, dei più disparati. Un fatto solo hanno di comune: l'emocitolisi. Le iniezioni sottocutanee, intraperitoneali, endovenose di amido, di destrina, di peptone possono bensì dar luogo, come fu riscontrato, ad un aumento delle cellule iodofile, ma solo quando queste sostanze siano per qualità o per quantità tali da produrre disturbi infiammatori più o meno estesi (Tarchetti), se inoculate sotto la cute o nel peritoneo, disturbi generali se inoculate in circolo. In ogni caso una distruzione più o meno considerevole di globuli rossi è inevitabile.

È pure certo che esiste anche una emocitolisi fisiologica nel senso che i globuli rossi a poco a poco, ma continuamente, si rinnovano e questo spiega come anche negli individui sani si trovino leucociti a granuli iodo-eosinofili e come, anche nei sani, il loro numero possa variare in dipendenza naturalmente di quelle condizioni che favoriscono o rallentano la rinnovazione dei globuli rossi.

Un punto non ancora ben chiarito era quello che riguarda il rapporto fra leucocitosi e reazione iodofila. Il Kaminer afferma che quando vi è reazione iodofila nel sangue vi è pure costantemente leucocitosi. Il Tarchetti dice che il glicogeno aumenta nel sangue tutte le volte che si stabilisce acutamente una leucocitosi di una certa entità, per qualunque causa essa si manifesti. Il Galli nelle sue conclusioni a questo proposito così si esprime: « Non vi è rapporto costante fra l'intensità della reazione (numero dei iodofili e grado di colorazione) e leucocitosi per quanto sia più facile che i due fenomeni siano concomitanti ». Secondo me, la formula emergente dalle ricerche del Galli è quella che più risponde al vero. E del resto tutte queste osservazioni, in parte contraddittorie, sono facilmente spiegabili coll'ipotesi della fagocitosi. Perchè una spiccata reazione iodo-eosinofila compaia necessita la concomitanza dei due fatti seguenti: emocitolisi e presenza di fagociti. Non vi sarà dunque o sarà debole quando la leucocitosi dipenda da una causa che non produca contemporaneamente emocitolisi. E questo apppunto succede in molte leucemie, specie degli stadi iniziali. Ugualmente non potrà aversi una spiccata reazione iodofila se l'emocitolisi non vada congiunta alla presenza di fagociti, come deve certamente avvenire quando essa sia prodotta da una sostanza ad azione chemiotattica negativa e, come avviene non di rado nella leucemia, quando la moltiplicazione abnorme dei lucociti interessi non già i polinucleati, ma quei globuli bianchi che non sono suscettibili di movimenti ameboidi, nè, per conseguenza, di fagocitosi. È infine più facile che la reazione iodofila vada congiunta a leucocitosi, perchè non di rado le stesse cause che producono emocitolisi risvegliano anche quella sorta di difesa del nostro organismo che è rappresentata appunto dalla leucocitosi (da polinucleati) e perchè la stessa presenza dei detriti ematici nel sangue è atta, quando circostanze di altra natura non lo impediscano, a richiamare maggior copia di fagociti nel torrente circolario.

* * *

Stimo pertanto che le ricerche e le considerazioni fatte mi autorizzino a concludere nel modo seguente:

1. Le granulazioni iodofile intra- ed extra-cellulari dei leucociti corrispondono perfettamente, nella maggior parte dei casi e forse in tutti, alle granulazioni eosinofile o a quelle pseudoeosinofile.

2. La sostanza iodo-eosinofila non è glicogeno, ma emoglobina o un suo prossimo derivato.

3. Se in qualche raro caso esistono veramente granuli di glico-

geno nei leucociti, questo non può venire affermato come tale in base alla sola reazione dello iodio.

4. La presenza di granulazioni iodo-eosinofile nei lecucociti deve essere probabilmente interpretata come un fenomeno di fagocitosi.

* * *

Al prof. A. Testi, medico primario di questo Ospedale, che mi concesse di ricavare dalla sua sezione gran parte del materiale necessario alle mie ricerche, porgo i ringraziamenti più vivi.

Faenza, 10 dicembre 1900.

BIBLIOGRAFIA.

1. CZERNY. *Zur Kenntniss der glykogenen u. amyloiden Entartung.* Arch. f. exp. Path. u. Pharmak., 1893, Bd. XXXI.
2. EHRLICH. *Ueber das Vorkommen von Glycogen in diabetischen und normalen Organismus.* Zeit. f. klin. Med., 1883, Bd. VI.
3. GALLI. *Sul valore clinico della reazione iodofila nel sangue.* Il Policlinico, Sez. Med. 1901, fasc. 6.
4. GOLDBERGER u. WEISS. *Die Jodreaction im Blute u. ihre diagnostische Verwertung in der Chirurgie.* Wien. klin. Woch., n. 25, 1897.
5. GRAWITZ. *Klinische Pathologie des Blutes.* Berlin, 1896, pagine 29, 34, 35, 44, 143, 231, 232, 265.
6. HOFBAUER. *Ueber das Vorkommen jodophiler Leucociten bei Blutkrankheiten.* Ctbl. f. inn. Med., 1900, n. 6.
7. HOPPE-SEYLER. Med. Chem. Untersuchungen, S. 441.
8. ISRAEL. *Practicum der pathologischen Histologie.* Pagine 68, 115, 116, 138.
9. LIVIERATO. *Ricerche sulle oscillazioni della quantità del glicogeno nel sangue di individui sani e malati.* Arch. ital. di Clin. Med., 1893, fasc. 3.
10. KAMINER. *Ueber die jodempfindliche Substanz in Leucocyten beim Puerperalfieber.* Berl. klin. Woch., 1899, 6.
11. ID. *Leucocytose u. Jodreaction in Leucocyten.* Deut. med., Woch., S. 235.
12. S. KLEIN. *Die Herkunft und die Bedeutung der Eosinophilie der Gewebe und des Blutes.* Centralblatt für innere Medizin, 1899, n. 4 e 5.
13. MARTINI. *La reazione del glicogeno nel sangue.* Rivista critica di Clinica Medica, 1900, n. 33.
14. PAVILLARD. Thèse de Paris, 1900.
15. SALKOWSKI. *Practicum der physiol. und path. Chemie.* Berlin, 1893, S. 256.
16. SALOMON. Deut. med. Woch., 1887, n. 8.
17. SEMMER. Citato dal DUVAL nel *Compendio di Istologia.* Traduz. ital., p. 558.
18. TARCHETTI. *Sulla natura e sul significato della sostanza iodofila nei globuli bianchi.* La Clinica Medica Italiana, 1900, n. 8.
19. TARCHETTI e PARODI. *Contributo allo studio della sostanza iodofila nei globuli bianchi.* La Clinica Medica Italiana, 1899, n. 10.

III.

Laboratorio dell'Ospedale Civile di Faenza

Il valore clinico della reazione iodofila nel sangue

per il Dott. PAOLO GALLI.

I numerosi lavori che, dopo la memoria dell'Ehrlich, sono venuti trattando di questa reazione microchimica, hanno preso a considerare quando l'uno quando l'altro dei problemi sorti, cioè la natura della sostanza iodofila e il valore clinico della sua presenza nel sangue. In questo stesso laboratorio il dott. Biffi si è occupato in modo speciale della natura della sostanza e del significato della reazione: io invece, continuando le ricerche già intraprese da altri, mi son limitato a studiarne il valore clinico, e a portare il mio contributo a questo problema non per anco risolto. Poichè sull'importanza clinica della reazione iodofila sono tutt'ora assai disparati gli avvisi, e sarà solo col concorso di molti e da un numero grande di osservazioni che potrà venirne la luce atta a diradare le incertezze dell'oggi

Parmi ozioso riassumere la storia dell'argomento, quando nei precedenti lavori è stata fatta e ripetuta: rimando quindi alla rivista del Martini e al recente lavoro del Tarchetti chi amasse averne conoscenza più ampia.

*
* *

Le mie ricerche furono fatte su un centinaio di individui, dei quali 80 ammalati e una ventina sani: giacchè mi parve importante rivedere questo lato controverso ancora della questione, il comportarsi cioè del sangue normale, per poter fare raffronti utili e trarre conclusioni più esatte.

Per gli individui sani io mi son limitato a semplici preparati a secco, mentre pei malati ho praticata la numerazione dei globuli rossi e bianchi, ho cercato di stabilire la formola leucocitaria e la ricchezza in emoglobina. Trascrivo senza altro, ordinati in gruppi, i casi da me studiati:

Primo gruppo. — *Individui sani, n. 20.*

Ghetti Cesare, di anni 26, laureando: reazione iodofila mediocre; leucociti iodofili intensamente colorati in numero discreto.

Toschi Emilio, di anni 27, impiegato: reazione iodofila debole; rari leucociti iodofili.

Montuschi Federico, di anni 25 studente in medicina: reazione iodofila spiccata; leucociti iodofili ben colorati in numero cospicuo.

Utili Volturno, di anni 27, dottore in medicina: reazione iodofila spiccata; numerosi leucociti iodofili.

Baccarini Giovanni, di anni 32, sacerdote: reazione iodofila mediocre; leucociti iodofili in numero discreto, la più parte nettamente colorati.

Matteucci Domenico, di anni 14, scolaro: reazione iodofila debole; scarsi lueucociti iodofili.

Poletti Alfredo, di anni 26, ingegnere: reazione iodofila debole; elementi iodofili molto rari, ma quasi tutti assumenti una tinta giallo intensa.

Baudini Giacomo, di anni 49, assistente farmacista: reazione iodofila spiccata; numerosi leucociti con forte colorazione; molti altri con tinta più debole.

Bazzocchi Giuseppe, di anni 27, dottore in medicina: reazione iodofila mediocre; elementi iodofili ben colorati in copia discreta.

Casadio Achille, di anni 60, infermiere: reazione iodofila mediocre; numerosi iodofili debolmente colorati: pochi a tinta marcata.

Santini Teresa, di anni 59, domestica: reazione iodofila debole; rari leucociti iodofili.

Governa Antonio, di anni 20, falegname: reazione iodofila mediocre; elementi iodofili con forte colorazione in numero discreto; pochi altri a tinta più debole.

Pasini Umberto, di anni 24, studente in medicina: reazione iodolifila spiccata; leucociti iodofili ben colorati in copia tenue; numerosi a colorazione più pallida.

Ricci Luigi, di anni 66, farmacista: reazione iodofila debole; rarissimi elementi iodofili.

Bassi Anacleto, di anni 33, assistente–farmacista: reazione iodofila spiccata; numerosi leucociti iodofili, di cui non pochi a lieve tinta.

Cavalli Maria, di anni 45, donna di casa; reazione iodofila mediocre; iodofili in numero discreto.

Calzi Alberto, di anni 14, scolaro: reazione iodofila spiccata; leucociti iodofili in numero notevole.

Ricci Claudio, di anni 26, ingegnere; reazione iodofila debole; scarsi iodofili con intensa colorazione.

Biffi Ugo, di anni 30, dottore in medicina: reazione iodofila mediocre; leucociti iodofili nettamente colorati in numero discreto.

Galli Paolo, di anni 30, dottore in medicina: reazione iodofila debole; rari elementi iodofili.

Secondo gruppo. — *Clorosi e anemie primarie: osservazioni n. 13.*

Osservazione I. — Anna Castaldi d'anni 18 di Faenza, sarta. Diagnosi: clorosi.

Esame del sangue: globuli rossi 2,775,000; globuli bianchi 6500; rapporto 1 a 427; emoglobina 30. Nei preparati a fresco le emazie sono pallide, ma abbastanza ben conformate. Formola leacocitaria: polinucleati 60; grossi mononucleati 32; piccoli mononucleati 6; eosinofili 2.

Reazione iodofila spiccata: numerosi leucociti iodofili assai nettamente colorati, persino 4 in un campo.

Osservazione II. — Mazzotti Elvira, di anni 22, di Faenza, sarta. Diagnosi: clorosi.

Esame del sangue: globuli rossi 4,046,800; globuli bianchi 6250; rapporto 1 a 647; emoglobina 40. Nei preparati a fresco oltre alle emazie pallide si vede qualche microcita e poichilocita. Formola leucocitaria: polinucleati 51; grossi mononucleati 29; piccoli mononucleati 12. 5; eosinofili 7. 5.

Reazione iodofila debole: scarsi leucociti iodofili.

Osservazione III. — Caravelli Giuditta d'anni 19, di Faenza, tessitrice. Diagnosi: clorosi.

Esame del sangue: globuli rossi 3,627,700; globuli bianchi 5500; rapporto 1 a 659;

emoglobina 45. Le emazie appaiono pallide ma ben conformate; vi è qualche microcita. Formola leucocitaria: polinucleati 62; grossi mononucleati 34. 5; piccoli mononucleati 3. 5.

Reazione iodofila debole; vi è qualche raro elemento iodofilo.

Osservazione IV. — Spadoni Giulia, di anni 18, di Faenza, tessitrice. Diagnosi: clorosi.

Esame del sangue: globuli rossi 3,950,000; globuli bianchi 8400; rapporto 1 a 470; emoglobina 45. Nei preparati a fresco si vedono dei microciti e qualche poichilocita. Formola leucocitaria: polinucleati 59; grossi mononucleati 26; piccoli mononucleati 14; eosinofili 1.

Reazione iodofila debole; elementi iodofili ben colorati, ma in numero scarso.

Osservazione V. — Zannoni Lucia, di anni 21, di Faenza, serva. Diagnosi: clorosi.

Esame del sangue: globuli rossi 4,050,600; globuli bianchi 8100; rapporto 1 a 500; emoglobina 50. Nei preparati a fresco i globuli rossi sono pallidi, ma ben conformati. Formola leucocitaria: polinucleati 58; grossi mononucleati 25; piccoli mononucleati 16. 5, eosinofili 0. 5.

Reazione iodofila debole; scarsi leucociti iodofili a tinta marcata.

Osservazione VI. — Dalla Malva Luisa, d'anni 24, di Faenza, cucitrice. Diagnosi: cloro-anemia.

Esame del sangue: globuli rossi 3,388,800; globuli bianchi 7330; rapporto 1 a 462; emoglobina 40. Le emazie sono molto pallide; nessun microcita o poichilocita. Formola leucocitaria: polinucleati 63. 5; grossi mononucleati 29; piccoli mononucleati 6.5; eosinofili 1.

Reazione iodofila debole; rari elementi iodofili.

Osservazione VII. — Dapporto Geltrude, d'anni 19, di Faenza, sarta. Diagnosi: cloro-anemia.

Esame del sangue: globuli rossi 3,395,800; globuli bianchi 6700; rapporto 1 a 508: emoglobina 56. Emazie pallide, ma ben conformate. Formola leucocitaria: polinucleati 66; grossi mononucleati 24; piccoli mononucleati 8; eosinofili 2.

Reazione iodofila negativa.

Osservazione VIII. — Liverani Emma, d'anni 23, di Faenza, sarta. Diagnosi: cloro-anemia.

Esame del sangue: globuli rossi 4,418,750; globuli bianchi 13,750; rapporto 1 a 321: emoglobina 55. Le emazie sono pallide e facilmente alterabili. Formola leucocitaria: polinucleati 64; grossi mononucleati 26; piccoli mononucleati 8. 5; eosinofili 1. 5.

Reazione iodofila negativa.

Osservazione IX. — Costa Annita, di anni 28, di Castel Bolognese, serva. Diagnosi: anemia.

Esame del sangue: globuli rossi 4,077,700; globuli bianchi 8530; rapporto 1 a 478; emoglobina 60. Nei preparati a fresco le emazie sono pallide e assumono facilmente bordi frastagliati; nessun poichilocita nè globuli nucleati. Formola leucocitaria: polinucleati 72. 6; grossi mononucleati 15; piccoli mononucleati 10. 9; eosinofili 1. 5.

Reazione iodofila negativa.

Osservazione X. — Chiarini Antonia, d'anni 18, di Faenza, sarta. Diagnosi: cloro-anemia.

Esame del sangue: globuli rossi 3,800,000; globuli bianchi 8900; rapporto 1 a 427; emoglobina 45. Formola leucocitaria: polinucleati 64; grossi mononucleati 25; piccoli mononucleati 10; eosinofili 1.

Reazione iodofila debole; scarsi elementi a tinta ben marcata.

Osservazione XI. — Bargossi Esterina, d'anni 16, di Faenza, sarta. Diagnosi: cloro-anemia.

Esame del sangue: globuli rossi 3,138,600; globuli bianchi 12,500; rapporto 1 a 251; emoglobina 38. Le emazie sono molto pallide e facilmente alterabili; qualche

microcita e poichilocita. Formola leucocitaria: polinucleati 61; grossi mononucleati 30.5; piccoli mononucleati 8; eosinofili 0.5.

Reazione iodofila spiccata; numerosi leucociti con tinta marcata; altri di colore più pallido.

Osservazione XII. — Gordini Clelia, d'anni 18 di Faenza, modista. Diagnosi: cloro-anemia.

Esame del sangue: globuli rossi 3,020,000; globuli bianchi 9500; rapporto 1 a 317; emoglobina 43. Nei preparati a fresco vi sono microciti e qualche poichilocita. Formola leucocitaria: polinucleati 59; grossi mononucleati 25; piccoli mononucleati 12.5; eosinofili 3.5.

Reazione iodofila spiccata; numerosi leucociti a colorazione giallo intensa.

Osservazione XIII. — Gamberini Achille, d'anni 26, di Faenza, mediatore. Diagnosi: anemia idiopatica.

Esame del sangue: globuli rossi 1,950,000; globuli bianchi 7810; rapporto 1 a 249; emoglobina 30. Le emazie sono molto pallide e non tutte ben conformate; vi sono microciti e poichilociti. Formola leucocitaria: polinucleati 56; grossi mononucleati 28; piccoli mononucleati 15; eosinofili 1.

Reazione iodofila spiccata; numerosi elementi, di cui non pochi debolmente colorati.

Terzo gruppo. — *Anemie secondarie a perdite sanguigne: osservazioni n. 7.*

Osservazione XIV. — Saviotti Giacomo, di anni 30, di Faenza, pastaio. Diagnosi: ulcera gastrica.

Esame del sangue: globuli rossi 2,409,370; globuli bianchi 9300; rapporto 1 a 259; emoglobina 45. Nei preparati a fresco si trovano non pochi microciti e poichilociti. Formola leucocitaria: polinucleati 61; grossi mononucleati 30; piccoli mononucleati 8; eosinofili 1.

Reazione iodofila negativa.

Osservazione XV. — Mazzotti Amalia, di anni 70, di Faenza. Diagnosi: ulcera duodenale

Esame del sangue: globuli rossi 1,862,500; globuli bianchi 9375; rapporto 1 a 199; emoglobina 28. Emazie pallide ma ben conformate; qualche microcita. Formola leucocitaria: polinucleati 78; grossi mononucleati 14; piccoli mononucleati 7; eosinofili 1.

Reazione iodofila negativa. Ripetuta la ricerca 15 giorni dopo, si è vista reazione debole.

Osservazione XVI. — Saviotti Teodolinda, di anni 31, di Faenza, sarta. Diagnosi: ulcera gastrica.

Esame del sangue: globuli rossi 2,999,600; globuli bianchi 7550; rapporto 1 a 397; emoglobina 35. Qualche microcita e qualche globulo vacuolizzato; nessun poichilocita nè globuli nucleati. Formola leucocitaria: polinucleati 66.6; grossi mononucleati 25; piccoli mononucleati 8.4.

Reazione iodofila negativa. Ripetuta la ricerca a 25 giorni di distanza dalla prima, si è ottenuta reazione positiva ma debole.

Osservazione XVII. — Chiarini Rosa, di anni 36, di Granarolo, coniugata. Diagnosi: metrorragia da ritenzione di placenta.

Esame del sangue: globuli rossi 2,700,000; globuli bianchi 18,750; rapporto 1 a 144; emoglobina 40. Nei preparati a fresco le emazie sono pallide, ma ben conformate. Formola leucocitaria: polinucleati 73; grossi mononucleati 16; piccoli mononucleati 10.2; eosinofili 0.8.

Reazione iodofila negativa. Ripetuta dopo 10 giorni, si è vista reazione debole.

OSSERVAZIONE XVIII. — Liverani Angela, di anni 42, di Faenza, tessitrice, coniugata. Diagnosi: perdite sanguigne da endometrite fungosa.

Esame del sangue: globuli rossi 3,975,500; globuli bianchi 10,850; rapporto 1 a 366; emoglobina 65. Formola leucocitaria: polinucleati 65; grossi mononucleati 24; piccoli mononucleati 9; eosinofili 2.

Reazione iodofila mediocre; leucociti iodofili in copia discreta.

OSSERVAZIONE XIX. — Pezzi Domenica, di anni 38, contadina del circondario di Faenza. Diagnosi: ematoma retro-uterino.

Esame del sangue: globuli rossi 3,690,600; globuli bianchi 9300; rapporto 1 a 396; emoglobina 62. Nei preparati a fresco si vedono non pochi microciti. Formola leucocitaria: polinucleati 60; grossi mononucleati 28; piccoli mononucleati 11; eosinofili 1.

Reazione iodofila debole; scarsi elementi a colorazione non molto intensa.

OSSERVAZIONE XX. — Galli Giuseppina, di anni 47, di Faenza, sarta. Diagnosi: metrorragie da polipo uterino.

Esame del sangue: globuli rossi 4,116,600; globuli bianchi 16,830; rapporto 1 a 244; emoglobina 72. Niente di notevole nei preparati a fresco. Formola leucocitaria: polinucleati 75; grossi mononucleati 13; piccoli mononucleati 11. 5; eosinofili 0. 5.

Reazione iodofila spiccata; numerosi leucociti a tinta marcata; altri a colorazione gialla più debole.

QUARTO GRUPPO. — *Leucemie: osservazioni n. 3.*

OSSERVAZIONE XXI. — Matteucci Annunziata, di anni 66, di Faenza. Diagnosi: leucemia splenica.

Esame del sangue: globuli rossi 2,448,000; globuli bianchi 200,000; rapporto 1 a 12; emoglobina 58. Formola leucocitaria: polinucleati 41; grossi mononucleati 44; piccoli mononucleati 13; eosinofili 2.

Reazione iodofila spiccata; numerosi elementi iodofili molto ricchi in granulazioni.

OSSERVAZIONE XXII. — Versari Giovanni, di anni 41, di Meldola, operaio. Diagnosi; leucemia splenica.

Esame del sangue: globuli rossi 2,762,000; globuli bianchi 400,000; rapporto 1 a 6. 9; emoglobina 45. I globuli rossi sono nella maggior parte ben formati e discretamente colorati; si notano scarsi microciti e poichilociti; non vi sono globuli nucleati. Formola leucocitaria: polinucleati 34; grossi mononucleati 56; piccoli mononucleati 6. 5; eosinofili 3.

Reazione iodofila spiccata; leucociti iodofili ben colorati in copia notevole.

OSSERVAZIONE XXIII. — Mengozzi Alfredo, di anni 18, di Fiumana (Forlì). Diagnosi: leucemia splenica.

Esame del sangue: globuli rossi 2,823,800; globuli bianchi 337,880; rapporto 1 a 8; emoglobina 45. Nei preparati a fresco le emazie sono scolorate, ma per la più parte ben conformate. Formola leucocitaria: polinucleati 42; grossi mononucleati 52; piccoli mononucleati 2; eosinofili 4.

Reazione iodofila spiccata; numerosissimi elementi iodofili, fino a 5-6 per campo.

QUINTO GRUPPO. — *Neoplasmi maligni: osservazioni n. 17.*

OSSERVAZIONE XXIV. — Montuschi Venusta, di anni 64, di Fognano, casalinga. Diagnosi: carcinoma della grande curvatura dello stomaco.

Esame del sangue: globuli rossi 2,677,000; globuli bianchi 10,420; rapporto 1 a 256; emoglobina 40. Emazie pallide, ma ben conformate; nessun nucleato nè poichi-

locita; qualche microcita. Formola leucocitaria: polinucleati 70; grossi mononucleati 23; piccoli mononucleati 5; eosinofili 2.

Reazione iodofila spiccata; numerosi leucociti iodofili a colorazione marcatissima.

OSSERVAZIONE XXV. — Mazzotti Sante, di anni 48, di Faenza, canapino. Diagnosi: carcinoma della parete anteriore dello stomaco.

Esame del sangue: globuli rossi 4,130,550, globuli bianchi 13,880; rapporto 1 a 297; emoglobina 70. Niente di anormale nei preparati a fresco. Formola leucocitaria: polinucleati 70; grossi mononucleati 20; piccoli mononucleati 6; eosinofili 4.

Reazione iodofila spiccata; numerosi elementi iodofili nettamente colorati.

OSSERVAZIONE XXVI. — Zauli Maria, di anni 52, di Faenza, casalinga. Diagnosi: carcinoma del piloro e parete anteriore dello stomaco.

Esame del sangue: globuli rossi 3,787,500; globuli bianchi 6250; rapporto 1 a 606; emoglobina 55. Formola leucocitaria: polinucleati 73; grossi mononucleati 22; piccoli mononucleati 4. 5; eosinofili 0. 5.

Reazione iodofila spiccata; numerosissimi leucociti iodofili, la più parte a colorazione intensa; vi è qualche zolla extracellulare.

OSSERVAZIONE XXVII. — Berdondini Angela, di anni 72, di Faenza, lavandaia. Diagnosi: carcinoma dello stomaco.

Esame del sangue: globuli rossi 4,100,500; globuli bianchi 8300; rapporto 1 a 494; emoglobina 70. Niente di anormale nei preparati a fresco. Formola leucocitaria: polinucleati 75; grossi mononucleati 14; piccoli mononucleati 8.5; eosinofili 2. 5.

Reazione iodofila spiccata; numerosi elementi iodofili, persino 3 in un campo.

OSSERVAZIONE XXVIII. — Mignani Serafina, di anni 69, di Solarolo, casalinga. Diagnosi: carcinoma del piloro.

Esame del sangue: globuli rossi 3,463,800; globuli bianchi 5550; rapporto 1 a 624; emoglobina 60. Emazie pallide, ma ben conformate; qualche microcita. Formola leucocitaria: polinucleati 72; grossi mononucleati 19; piccoli mononucleati 9.

Reazione iodofila debole; rari leucociti iodofili.

OSSERVAZIONE XXIX. — Bombardini Vincenzo, di anni 40, di Monte Mauro, contadino. Diagnosi: carcinoma del duodeno e del fegato.

Esame del sangue: globuli rossi 3,936,100; globuli bianchi 10,600; rapporto 1 a 371; emoglobina 70. Niente di notevole nei preparati a fresco, se non qualche emazia deformata. Formola leucocitaria: polinucleati 60; grossi mononucleati 29; piccoli mononucleati 8; eosinofili 3.

Reazione iodofila mediocre; elementi iodofili nettamente colorati non molto numerosi.

OSSERVAZIONE XXX. — Lusa Paolo, di anni 64, di Lugo, contadino. Diagnosi: carcinoma gastrico.

Esame del sangue: globuli rossi 3,880,000; globuli bianchi 6550; rapporto 1 a 592; emoglobina 50. Emazie molto pallide, qualche microcita. Formola leucocitaria: polinucleati 62; grossi mononucleati 28; piccoli mononucleati 9. 4; eosinofili 0. 6.

Reazione iodofila mediocre; rari elementi iodofili ben colorati; altri a tinta più debole.

OSSERVAZIONE XXXI. — Vassura Francesco, di anni 70, di Granarolo, bracciante. Diagnosi: carcinoma dello stomaco.

Esame del sangue: globuli rossi 3,112,500; globuli bianchi 12,500; rapporto 1 a 249; emoglobina 42. Emazie pallide e molto deformate. Formola leucocitaria: polinucleati 69; grossi mononucleati 16. 5; piccoli mononucleati 14; eosinofili 0. 5.

Reazione iodofila debole; rarissimi leucociti iodofili.

Osservazione XXXII. Mazzotti Luigi, di anni 59, di Faenza, muratore. Diagnosi: carcinoma gastrico.

Esame del sangue: globuli rossi 4,500,000; globuli bianchi 12,500; rapporto 1 a 360; emoglobina 70. Le emazie sono un po' decolorate, ma ben conformate. Formola leucocitaria: polinucleati 73; grossi mononucleati 18; piccoli mononucleati 8; eosinofili 1.

Reazione iodofila debole; qualche raro elemento iodofilo.

Osservazione XXXIII. — Sangiorgi Teresa, di anni 71, di Brisighella. Diagnosi: carcinoma gastrico.

Esame del sangue: globuli rossi 3,140,500; globuli bianchi 7350; rapporto 1 a 427; emoglobina 35. Nei preparati a fresco si vedono le emazie notevolmente pallide; vi sono numerosi microciti e poichilociti. Formola leucocitaria: polinucleati 73; grossi mononucleati 19; piccoli mononucleati 8; eosinofili 0.

Reazione iodofila negativa.

Osservazione XXXIV. — Venturi Lucia, di anni 45, di Faenza, contadina. Diagnosi: fibro-sarcoma dell'utero.

Esame del sangue: globuli rossi 2,529,530; globuli bianchi 8530; rapporto 1 a 308; emoglobina 50. Qualche microcita; nessun poichilocita, nè globuli nucleati. Formola leucocitaria: polinucleati 71; grossi mononucleati 20; piccoli mononucleati 8; eosinofili 1.

Reazione iodofila spiccata; numerosi leucociti iodofili a colorazione intensa.

Osservazione XXXV. — Cicognani Angela, di anni 33, di Faenza, lavandaia. Diagnosi: adenoma dell'utero.

Esame del sangue: globuli rossi 4,900,500; globuli bianchi 10,800; rapporto 1 a 453; emoglobina 90. Niente di anormale nei preparati a fresco. Formola leucocitaria: polinucleati 66. 5; grossi mononucleati 26; piccoli mononucleati 6; eosinofili 1. 5.

Reazione iodofila spiccata; numerosi leucociti iodofili, persino 3 in un campo.

Osservazione XXXVI. — Gulmanelli Virginia, d'anni 50, di Faenza, casalinga. Diagnosi: cistosarcoma del legamento largo di sinistra.

Esame del sangue: globuli rossi 3,704,160; globuli bianchi 11,400; rapporto 1 a 324; emoglobina 65. Nei preparati a fresco le emazie sono abbastanza ben conservate: vi è qualche microcita; nessun nucleato. Formola leucocitaria: polinucleati 69; grossi mononucleati 25; piccoli mononucleati 5; eosinofili 1.

Reazione iodofila debole: qualche raro leucocita ben colorato.

Osservazione XXXVII. — Ghetti Emilia, d'anni 50, di Terra del Sole (Forlì), casalinga. Diagnosi: carcinoma dell'utero.

Esame del sangue: globuli rossi 3,550,300; globuli bianchi 14,600; rapporto 1 a 243; emoglobina 55. Niente di anormale nei preparati a fresco, se non le emazie pallide. Formola leucocitaria; polinucleati 70; grossi mononucleati 19; piccoli mononucleati 8. 5; eosinofili 2. 5.

Reazione iodofila debole: rari elementi iodofili, di cui alcuni con pallida tinta.

Osservazione XXXVIII. — Olivucci Rosa, di anni 46, di Terra del Sole, lavandaia. Diagnosi: adeno-carcinoma dell'utero.

Esame del sangue: globuli rossi 4,315,600; globuli bianchi 12,620; rapporto 1 a 342; emoglobina 50. Emazie decolorate. Formola leucocitaria: polinucleati 55; grossi mononucleati 30; piccoli mononucleati 11; eosinofili 4.

Reazione iodofila debole: rari leucociti nettamente colorati; pochi altri più pallidi.

Osservazione XXXIX. — Poli Carola, di anni 50, di Faenza. Diagnosi: adeno-carcinoma dell'utero.

Esame del sangue: globuli rossi 4,119,230; globuli bianchi 10,530; rapporto 1 a 391; emoglobina 80. Niente di anormale nei preparati a fresco. Formola leucocitaria: polinucleati 60; grossi mononucleati 23.5; piccoli mononucleati 15; eosinofili 1. 5.

Reazione iodofila debole: rarissimi elementi iodofili.

Osservazione XL. — Montaguti Angela, d'anni 63, di Modigliana, contadina. Diagnosi: cancroide della guancia sinistra.

Esame del sangue: globuli rossi 4,227,500; globuli bianchi 9000; rapporto 1 a 469; emoglobina 75. Niente di notevole nei preparati a fresco. Formola leucocitaria: polinucleati 68; grossi mononucleati 20; piccoli mononucleati 8; eosinofili 4.

Reazione iodofila spiccata: numerosi leucociti iodofili nettamente colorati.

Sesto gruppo — *Tubercolosi: osservazioni n. 11.*

Osservazione XLI. — Guerra Francesca, d'anni 10, di Faenza. Diagnosi: assodamento dell'apice pulmonare sinistro: apiressia.

Esame del sangue: globuli rossi 3,463,300; globuli bianchi 10,500; rapporto 1 a 329; emoglobina 65. La più parte delle emazie sono ben conformate: vi è qualche microcita. Formola leucocitaria: polinucleati 72; grossi mononucleati 17; piccoli mononucleati 10; eosinofili 1.

Reazione iodofila spiccata: numerosi elementi iodofili.

Osservazione XLII. — Venturi Annunziata, di anni 18, di Faenza, collegiale. Diagnosi: incipienti fatti di escavazione pulmonare; apiressia.

Esame del sangue: globuli rossi 4,372,200; globuli bianchi 11,800; rapporto 1 a 370; emoglobina 70. Niente di anormale nei preparati a fresco. Formola leucocitaria: polinucleati 50; grossi mononucleati 32; piccoli mononucleati 15. 6; eosinofili 2. 4.

Reazione iodofila spiccata: numerosi iodofili a colorazione marcatissima; altri che hanno assunta una tinta più debole.

Osservazione XLIII. — Cimatti Catterina, di anni 30, di Faenza, sarta. Diagnosi: pleurite secca dell'apice pulmonare destro; apiressia.

Esame del sangue: globuli rossi 4,375,000; globuli bianchi 11,620; rapporto 1 a 375: emoglobina 70. Niente di notevole nei preparati a fresco, se non il pallore delle emazie. Formola leucocitaria: polinucleati 61; grossi mononucleati 25; piccoli mononucleati 10; eosinofili 4.

Reazione iodofila spiccata: numerosi leucociti iodofili.

Osservazione XLIV. — Stabili Cleonice, di anni 29, di Faenza, casalinga. Diagnosi: escavazione dell'apice pulmonare sinistro; febbre leggera.

Esame del sangue: globuli rossi 4,675,200; globuli bianchi 10,600; rapporto 1 a 441; emoglobina 80. Nei preparati a fresco si vede qualche microcita. Formola leucocitaria: polinucleati 62; grossi mononucleati 27; piccoli mononucleati 8; eosinofili 3.

Reazione iodofila debole: elementi iodofili non molto numerosi, quasi tutti con rari granuli; pochi con masse compatte.

Osservazione XLV. — Savioli Livio, di anni 17, di Faenza, studente. Diagnosi: broncoalveolite specifica; apiretico.

Esame del sangue: globuli rossi 4,718,700; globuli bianchi 10,714; rapporto 1 a 440; emoglobina 80. Niente di notevole nei preparati a fresco. Formola leucocitaria: polinucleati 63; grossi mononucleati 18; piccoli mononucleati 17; eosinofili 2.

Reazione iodofila debole: rari leucociti iodofili.

Osservazione XLVI. — Sani Emilia, di anni 25, di Faenza, cameriera. Diagnosi: escavazione dell'apice pulmonare sinistro; febbre modica.

Esame del sangue: globuli rossi 4,136,200; globuli bianchi 7250; rapporto 1 a 570; emoglobina 55. Emazie decolorate, ma ben conservate. Formola leucocitaria: polinucleati 68; grossi mononucleati 19; piccoli mononucleati 11. 5; eosinofili 1. 5.

Reazione iodofila negativa.

OSSERVAZIONE XLVII. — Cornacchia Domenica, di anni 9, di Brisighella. Diagnosi: mesenterite tubercolare; febbre leggera.

Esame del sangue: globuli rossi 4,018,750; globuli bianchi 14,620; rapporto 1 a 274; emoglobina 62. Nei preparati a fresco niente di anormale. Formola leucocitaria: polinucleati 79; grossi mononucleati 18; piccoli mononucleati 12; eosinofili 1.

Reazione iodofila mediocre: leucociti a colorazione intensa in numero discreto.

OSSERVAZIONE XLVIII. — Casadio Teresa, d'anni 12, di Faenza. Diagnosi: linfomi tubercolari al collo; apiretica.

Esame del sangue: globuli rossi 4,216,600; globuli bianchi 19,830; rapporto 1 a 212; emoglobina 80. Formola leucocitaria: polinucleati 56; grossi mononucleati 35; piccoli mononucleati 7; eosinofili 2.

Reazione iodofila debole: scarsi leucociti a tinta non molto marcata; qualche zolla extracellulare.

OSSERVAZIONE XLIX. — Banzola Pietro, di anni 44, di Castel Bolognese, bracciante. Diagnosi: ascesso tubercolare al braccio destro; apiretico.

Esame del sangue: globuli rossi 3,655,500; globuli bianchi 9000; rapporto 1 a 406; emoglobina 65. Nei preparati a fresco si vedono le emazie pallide. Formola leucocitaria: polinucleati 67; grossi mononucleati 20; piccoli mononucleati 11; eosinofili 2.

Reazione iodofila spiccata: numerosi leucociti a colorazione ben netta.

OSSERVAZIONE L. — Camangi Francesca, di anni 24, di Granarolo, sarta. Diagnosi: salpingite tubercolare; apiretica.

Esame del sangue: globuli rossi 4,418,750; globuli bianchi 6270; rapporto 1 a 704; emoglobina 85. Formola leucocitaria: polinucleati 60; grossi mononucleati 24; piccoli mononucleati 11; eosinofili 5.

Reazione iodofila debole: rari elementi iodofili.

OSSERVAZIONE LI. — Castellari Tomaso, di anni 70, di Faenza, birocciaio. Diagnosi: tubercolosi glandolare generalizzata; febbre modica.

Esame del sangue: globuli rossi 3,302,000; globuli bianchi 77,080; rapporto 1 a 42; emoglobina 70. Nei preparati a fresco le emazie sono per la più parte ben conformate: vi è qualche microcita. Formola leucocitaria: polinucleati 10; grossi mononucleati 77; piccoli mononucleati 9; eosinofili 4.

Reazione iodofila spiccata: numerosissimi leucociti a colorazione ben netta.

SETTIMO GRUPPO. — *Infezione malarica: osservazioni n. 6.*

OSSERVAZIONE LII. — Ricciotti Giacinto, d'anni 31, di Faenza, bracciante. Diagnosi: infezione palustre; accessi febbrili ripetentisi.

Esame del sangue: globuli rossi 3,291,660; globuli bianchi 8,300; rapporto 1 a 396; emoglobina 60. Emazie ben conformate; qualche microcita. Formula leucocitaria: polinucleati 53, 2; grossi mononucleati 20.3; piccoli mononucleati 26; eosinofili 0.5.

Reazione iodofila negativa.

OSSERVAZIONE LIII. — Borghi Maria, d'anni 36. di Faenza, ortolana. Diagnosi: quartana.

Esame del sangue: globuli rossi 3,000,600; globuli bianchi 6530; rapporto 1 a 444: emoglobina 58. Formola leucocitaria; polinucleati 64; grossi mononucleati 25; piccoli mononucleati 10; eosinofili 1.

Reazione iodofila negativa.

OSSERVAZIONE LIV. — Rota Stefano, di anni 23, di Lu (Alessandria), militare. Diagnosi: terzana.

Esame del sangue: globuli rossi 3,458,300; globuli bianchi 7230; rapporto 1 a 478; emoglobina 65. Niente di anormale nei preparati a fresco. Formola leucocitaria: polinucleati 42; grossi mononucleati 50; piccoli mononucleati 8.

Reazione iodofila negativa.

Osservazione LV. — Berdondini Angela, di anni 37, di Faenza, serva. Diagnosi: paludismo cronico.

Esame del sangue: globuli rossi 4,019,870; globuli bianchi 9375; rapporto 1 a 428; emoglobina 70. Formola leucocitaria: polinucleati 72; grossi mononucleati 15; piccoli mononucleati 10; eosinofili 3.

Reazione iodofila spiccata: leucociti iodofili ben colorati abbastanza numerosi; altri assumenti una tinta più debole.

Osservazione LVI. — Primavera Luigi, di anni 36, di Francavilla a Mare, carabiniere. Diagnosi: paludismo cronico.

Esame del sangue: globuli rossi 5,027,760; globuli bianchi 6250; rapporto 1 a 804; emoglobina 90. Niente di anormale nei preparati a fresco. Formola leucocitaria: polinucleati 63; grossi mononucleati 23; piccoli mononucleati 11; eosinofili 3.

Reazione iodofila mediocre; leucociti iodofili ben netti non molto numerosi.

Osservazione LVII. — Daporto Achille, di anni 19, di Faenza, calzolaio. Diagnosi: paludismo cronico.

Esame del sangue: globuli rossi 4,806,200; globuli bianchi 18,750; rapporto 1 a 256; emoglobina 80. Niente di anormale nei preparati a fresco. Formola leucocitaria: polinucleati 66; grossi mononucleati 21; piccoli mononucleati 9; eosinofili 4.

Reazione iodofila spiccata; numerosi elementi iodofili, quasi tutti a colorazione ben netta.

Ottavo gruppo. — *Infezione tifica: osservazioni n. 7.*

Osservazione LVIII. — Zannoni Pasqua, d'anni 40, di Faenza, sarta. Diagnosi: tifo in 23ª giornata con abbondanti enterorragie.

Esame del sangue: globuli rossi 1,114,580; globuli bianchi 7530; rapporto 1 a 148; emoglobina 30. Formola leucocitaria 54.5; grossi mononucleati 31; piccoli mononucleati 14.5.

Reazione iodofila negativa.

Osservazione LIX. — Zini Alberto, di anni 17, di Ravenna, sarto. Diagnosi: tifo in 22ª giornata, con ripetute ed abbondanti enterorragie.

Esame del sangue: globuli rossi 3,583,300; globuli bianchi 6950; rapporto 1 a 515; emoglobina 50. Niente di notevole nei preparati a fresco. Formola leucocitaria: polinucleati 31.5; grossi mononucleati 38.5; piccoli mononucleati 30.

Reazione iodofila negativa. Ripetuta la ricerca in piena convalescenza si è avuta reazione mediocre.

Osservazione LX. — Vaccari Ferdinando, di anni 21, di Napoli, militare. Diagnosi: tifo in 13ª giornata con enterorragia.

Esame del sangue: globuli rossi 3,370,600; globuli bianchi 8500; rapporto 1 a 396; emoglobina 45. Formola leucocitaria: polinucleati 52; grossi mononucleati 35.4; piccoli mononucleati 12.6.

Reazione iodofila negativa. Ripetuta la ricerca in piena convalescenza si trovarono leucociti iodofili in copia discreta; quindi reazione mediocre.

Osservazione LXI. — Bacchilega Anna, di anni 14, di Faenza. Diagnosi: tifo addominale, forma nervosa. In 9ª giornata la reazione iodofila era molto debole.

Esame del sangue, fatto in 16ª giornata: globuli rossi 3,890,650; globuli bianchi 9100; rapporto 1 a 427; emoglobina 62. Formola leucocitaria: polinucleati 58: grossi mononucleati 26; piccoli mononucleati 15; eosinofili 1.

Reazione iodofila debole: scarsi leucociti iodofili a tinta marcata. Ripetuta la ricerca durante la convalescenza la reazione si era fatta mediocre.

OSSERVAZIONE LXII. — Zavoli Stefano, d'anni 26, di Faenza, bracciante. Diagnosi: tifo addominale. In 7ª giornata la reazione iodofila era così debole da lasciare incerti.

Esame del sangue, fatto in 15ª giornata: globuli rossi 4,380,000; globuli bianchi 9530; rapporto 1 a 470; emoglobina 75. Formola leucocitaria: polinucleati 55; grossi mononucleati 28; piccoli mononucleati 16. 5; eosinofili 0.5.

Reazione iodofila debole; rari elementi iodofili. Ripetuta la reazione in piena convalescenza la reazione si è mantenuta debole.

OSSERVAZIONE LXIII. — Bedeschi Antonia, di anni 36, di Granarolo. Diagnosi: tifo addominale decorso normalmente; convalescenza.

Esame del sangue: globuli rossi 4,000,100; globuli bianchi 6000; rapporto 1 a 666; emoglobina 65. Niente di anormale nei preparati a fresco, se non le emazie un po' pallide. Formola leucocitaria: polinucleati 52; grossi mononucleati 43.5; piccoli mononucleati 4; eosinofili 0. 5.

Reazione iodofila mediocre; leucociti iodofili ben colorati in numero discreto.

OSSERVAZIONE LXIV. — Sangiorgi Angela, di anni 26, di Fognano. Diagnosi: tifo addominale di media intensità, decorso senza complicazioni: convalescenza.

Esame del sangue: globuli rossi 4,280,500; globuli bianchi 10,250; rapporto 1 a 417; emoglobina 80. Niente di notevole nei preparati a fresco. Formola leucocitaria: polinucleati 41; grossi mononucleati 38; piccoli mononucleati 19; eosinofili 2.

Reazione iodofila debole: rari leucociti iodofili a colorazione marcata.

NONO GRUPPO. — *Processi suppurativi: osservazioni n. 4.*

OSSERVAZIONE LXV. — Trincossi Luigia, di anni 28, di Faenza. Diagnosi: peritonite purulenta, 15ª giornata di laparomia.

Esame del sangue: globuli rossi 3,260,400; globuli bianchi 16,300; rapporto 1 a 200; emoglobina 55. Nei preparati a fresco le emazie sono pallide e facilmente alterabili; qualche poichilocita. Formola leucocitaria: polinucleati 70; grossi mononucleati 20; piccoli mononucleati 10.

Reazione iodofila negativa.

OSSERVAZIONE LXVI. — Berdondini Giuseppe, di anni 35, di Faenza, facchino. Diagnosi: pielo-nefrite.

Esame del sangue: globuli rossi 4,515,600; globuli bianchi 6250: rapporto 1 a 722; emoglobina 80. Niente di anormale nei preparati a fresco. Formola leucocitaria: polinucleati 55; grossi mononucleati 26; piccoli mononucleati 19; eosinofili 0.

Reazione iodofila debole: rari leucociti iodofili.

OSSERVAZIONE LXVII. — Ragazzini Giovanna, d'anni 36, di Granarolo. Diagnosi: cisti d'echinococco suppurata.

Esame del sangue: globuli rossi 4,178,120; globuli bianchi 7000; rapporto 1 a 596; emoglobina 70. Niente di notevole nei preparati a fresco se non le emazie pallide. Formula leucocitaria: polinucleati 60; grossi mononucleati 20; piccoli mononucleati 18. 5; eosinofili 1. 5.

Reazione iodofila spiccata: numerosi elementi a colorazione ben netta.

OSSERVAZIONE LXVIII. — Drei Angela, di anni 35, di Castel Bolognese. Diagnosi: vasto ascesso profondo della coscia destra.

Esame del sangue: globuli rossi 4,170,830; globuli bianchi 8450; rapporto 1 a 493; emoglobina 68. Formola leucocitaria: polinucleati 74; grossi mononucleati 20; piccoli mononucleati 5; eosinofili 1.

Reazione iodofila spiccata: leucociti iodofili a colorazione marcata abbastanza numerosi; altri a tinta più debole.

Decimo gruppo. — *Processi intestinali flogistici: osservazioni n. 4.*

Osservazione LXIX. — Gulmanelli Angelo, d'anni 63, del Godo (Ravenna), bracciante. Diagnosi: enterite follicolare.

Esame del sangue: globuli rossi 3,830,500; globuli bianchi 10,400; rapporto 1 a 368; emoglobina 65. Nei preparati a fresco le emazie sono un po' più pallide del normale; vi è qualche microcita. Formola leucocitaria: polinucleati 49; grossi mononucleati 31; piccoli mononucleati 20.

Reazione iodofila negativa.

Osservazione LXX. — Gordini Luigi, di mesi 15, di Faenza. Diagnosi: enterite cronica.

Esame del sangue: globuli rossi 3,650,000; globuli bianchi 9000; rapporto 1 a 405; emoglobina 58. Formola leucocitaria: polinucleati 55; grossi mononucleati 15; piccoli mononucleati 29; eosinofili 1.

Reazione iodofila debole; rari elementi iodofili.

Osservazione LXXI. — Cicognani Giuseppe, di anni 3 circa, di Faenza. Diagnosi: enterite cronica.

Esame del sangue: globuli rossi 4,062,200; globuli bianchi 7650; rapporto 1 a 531; emoglobina 72. Formola leucocitaria: polinucleati 54; grossi mononucleati 22; piccoli mononucleati 24.

Reazione iodofila negativa.

Osservazione LXXII. — Sangiorgi Giovanni, di anni 2, di Faenza. Diagnosi: gastro-enterite cronica.

Esame del sangue: globuli rossi 3,555,500; globuli bianchi 8330; rapporto 1 a 426; emoglobina 40. Emazie pallide e non poche deformate; numerosi microciti. Formola leucocitaria: polinucleati 60; grossi mononucleati 26; piccoli mononucleati 14.

Reazione iodofila debole; rari leucociti a colorazione ben netta.

Undecimo gruppo. — *Affezioni diverse: osservazioni n. 8.*

Osservazione LXXIII. — Chiarini Francesca, di anni 30, di Faenza. Diagnosi: turbe nervose post ovariectomia bilaterale.

Esame del sangue: globuli rossi 4,584,300; globuli bianchi 6250; rapporto 1 a 717; emoglobina 88. Niente di anormale nei preparati a fresco. Formola leucocitaria: polinucleati 63; grossi mononucleati 22; piccoli mononucleati 13,5; eosinofili 1,5.

Reazione iodofila spiccata; elementi iodofili ben colorati in numero discreto; molti altri a tinta più pallida.

Osservazione LXXIV. — Salvatori Paola, di anni 51, d'Imola. Diagnosi: polisarcia, poliuria nervosa.

Esame del sangue: globuli rossi 5,156,200; globuli bianchi 18,730; rapporto 1 a 275; emoglobina 90. Formola leucocitaria: polinucleati 68; grossi mononucleati 23; piccoli mononucleati 8; eosinofili 1.

Reazione iodofila debole; rarissimi leucociti iodofili.

Osservazione LXXV. — Del Seppia Anna, di anni 50, di Faenza. Diagnosi: artritismo.

Esame del sangue: globuli rossi 4,800,700; globuli bianchi 6500; rapporto 1 a 738; emoglobina 70. Nei preparati a fresco le emazie sono ben conformate, ma pallide. Formola leucocitaria: polinucleati 53; grossi mononucleati 30; piccoli mononucleati 16; eosinofili 1.

Reazione iodofila debole; rari elementi iodofili.

OSSERVAZIONE LXXVI. — Fagioli Lucia, di anni 28, di Alfonsine. Diagnosi: astenia post ovariectomia bilaterale.

Esame del sangue: globuli rossi 4,760,000; globuli bianchi 13,550; rapporto 1 a 360: emoglobina 85. Nei preparati a fresco le emazie sono ben conformate e colorate. Formola leucocitaria: polinucleati 56; grossi mononucleati 34; piccoli mononucleati 10.

Reazione iodofila debole; rari leucociti iodofili; qualche zolla granulosa extracellulare.

OSSERVAZIONE LXXVII. — Graziani Lucia, di anni 27, di Faenza. Diagnosi: nevrastenia.

Esame del sangue: globuli rossi 4,636,100; globuli bianchi 8330; rapporto 1 a 556; emoglobina 85. Niente di anormale nei preparati a fresco. Formola leucocitaria: polinucleati 58; grossi mononucleati 33; piccoli mononucleati 9.

Reazione iodofila negativa.

OSSERVAZIONE LXXVIII. — Carroli Marianna, di anni 54, di Faenza. Diagnosi: intossicazione enterogena.

Esame del sangue: globuli rossi 5,000,600; globuli bianchi 9370; rapporto 1 a 533; emoglobina 75. Le emazie sono ben conformate, ma un po' pallide. Formola leucocitaria: polinucleati 75; grossi mononucleati 16; piccoli mononucleati 8,5; eosinofili 0,5.

Reazione iodofila negativa.

OSSERVAZIONE LXXIX. — Vespignani Aldo, di anni 24, di Faenza, barbiere. Diagnosi: sifilide.

Esame del sangue: globuli rossi 4,050,000; globuli bianchi 6150; rapporto 1 a 658; emoglobina 88. Niente di anormale nei preparati a fresco. Formola leucocitaria: polinucleati 70; grossi mononucleati 22; piccoli mononucleati 6,5; eosinofili 1,5.

Reazione iodofila debole: scarsi leucociti iodofili nettamente colorati.

OSSERVAZIONE LXXX. — Bonesi Giuseppe, di anni 26, di Roma, militare. Diagnosi: sifilide terziaria.

Esame del sangue: globuli rossi 4,970,630; globuli bianchi 8330; rapporto 1 a 596; emoglobina 80. Niente di anormale nei preparati a fresco. Formola leucocitaria: polinucleati 70; grossi mononucleati 21; piccoli mononucleati 6; eosinofili 3.

Reazione iodofila mediocre; elementi iodofili a tinta marcata non molto numerosi; altri a colorazione più pallida.

In tutti questi esami ho adottato la tecnica seguente: disteso il sangue su vetrini copri-oggetti, li lasciavo per qualche tempo esposti all'aria, li fissavo poi al calore e li immergevo nella comune soluzione iodo-iodurata (iodio metallico gr. 1; ioduro di potassio gr. 3; acqua gr. 100): dopo alcuni minuti (da 1 a 10 e più) li lavavo rapidamente in acqua e li montavo. Io non ho mai fatto meno di 4 preparazioni per individuo, poichè fin dai primi esami mi son potuto convincere che se uno o due preparati possono bastare quando gli elementi iodofili abbondano, quando invece siano molto scarsi si può correre il rischio di affermare negativa la reazione che in realtà è invece debole o debolissima.

Nelle pubblicazioni anteriori si trova più o meno ampiamente descritta la reazione; anzi al lavoro di Livierato è annessa una tavola che riproduce abbastanza bene i fatti. Colla soluzione iodo-iodurata i globuli rossi assumono un color giallo pallido uniforme: dei bianchi, quelli non iodofili rimangono incolori o prendono una lieve tinta gialliccia; mentre i iodofili mostrano nel loro interno

delle granulazioni variabili di numero e grossezza, di un colore giallo scuro e persino rosso mogano.

I leucociti iodofili sono ora più ora meno abbondanti ed offrono una tinta variamente intensa: ritengo però che questi due fatti (numero e grado di colore) non siano sempre indipendenti dal modo di preparazione. Ciò del resto non è difficile a comprendersi: là dove il sangue è in uno strato un po' spesso, i leucociti appaiono non solo molto numerosi, ma anche più piccoli e come retratti su se stessi, e quindi le granulazioni che essi possono contenere, sono ammassate a costituire zolle iodofili a tinta marcata, intensa. Se invece il sangue è in uno strato sottile, i leucociti appaiono più scarsi di numero, ben conservati nella forma e coi nuclei visibili, ma le granulazioni, quando esistono, sono separate e distinte, sì da averne alle volte un' impressione di colorazione sbiadita.

Io non sono dell'avviso del Pacchioni, che raccomanda di mettere sui vetrini la maggiore quantità di sangue possibile; credo invece più conveniente la distensione del sangue in istrato sottilissimo, chè solo in tal modo si possono studiare i fatti nelle loro minute particolarità. Non nascondo che tale metodo ha talvolta un inconveniente, di rompere cioè i leucociti e di versare il loro contenuto all'esterno: ne può conseguire quella che han chiamata sostanza iodofila extracellulare e che io ritengo, con molti altri, un prodotto artificiale di azione meccanica.

Nei numerosi esami che io ho fatto, mi è occorso più volte di notare che non è del tutto indifferente pel risultato della ricerca la durata di azione del iodio sul preparato di sangue: se vi sono casi in cui un minuto basta per avere una reazione evidente, ve ne sono altri pei quali occorre un tempo molto più lungo (mezz'ora e più).

***

Piacemi qui riassumere le mie ricerche, citando nel contempo i risultati ottenuti dai precedenti autori. Nei

sani lo Czerny non è mai riuscito a dimostrare la sostanza iodofila: Gabritschewsky, Livierato, Goldberger e Weiss nel più dei casi hanno avuto risultati positivi, ma secondo loro la sostanza era sempre molto scarsa e solo extracellurare: Tarchetti e Parodi non l'hanno trovata che eccezionalmente e concludono potersi ritenere per le necessità della pratica che la sostanza iodofila manca nel sangue normale. Dalle mie ricerche io sono condotto a concludere che negli individui sani la reazione iodofila è costante; però essa è variabile molto tra individuo e individuo e ciò non solo per quanto riguarda il numero dei leucociti iodofili, ma anche pel grado della tinta che presentano. Solo in pochi casi i iodofili sono veramente abbondanti, mentre il più delle volte sono o scarsi o in quantità modica: ma quanto al grado di colorazione assunta, tutte le gradazioni sono possibili, compresi i toni più scuri. Nelle

clorosi ed anemie primarie Gabritschewsky trovava un aumento notevole del glicogeno extracellulare; Goldberger e Weiss affermano non avere avuto mai la

reazione, d'accordo in questo con Hofbauer che ebbe a studiare 17 casi di clorosi. Il La Franca non ha mai trovato la sostanza iodofila nei 5 casi di clorosi da lui esaminati, mentre esisteva, benchè in grado diverso, in sei casi di cloro-anemia. Egli ha creduto osservare che i leucociti iodofili compaiono quando le emazie scendono sotto i tre milioni e mezzo, e secondo lui l'intensità della reazione sarebbe in rapporto colla gravità del processo anemico. Per parte mia non ho mai visto mancare la reazione nei 5 casi di clorosi presi in esame, mentre era assente in tre delle otto anemie occorsemi. Parmi dunque non si possano stabilire distinzioni tra clorosi e anemia semplice, nè potrei sottoscrivere alle parole del La Franca, poichè se è possibile osservare molto spiccata la reazione quando i globuli rossi scendano oltre il limite suddetto, si può verificare anche il fatto inverso cioè l'assenza del fenomeno con una diminuzione cospicua delle emazie. Riguardo poi alla reazione extracellulare che Gabritschewsky trovava aumentata, io non ho mai potuto osservarla, per quanto diligentemente cercata. Nelle

anemie secondarie a perdite sanguigne lo Czerny vedeva comparire i leucociti iodofili; Goldberger e Weiss non ebbero mai la reazione, come del resto anche Hofbauer nei 18 casi studiati. Nelle mie ricerche io ho trovato questo: nei casi di una certa acutezza, quando l'esame veniva fatto a poche ore o giorni dall' avvenuta emorragia, la reazione iodofila era affatto negativa; ricompariva però, per quanto debolissima, nei giorni appresso quando le perdite di sangue si arrestavano e il paziente migliorava. Per contro se l'anemia si era stabilita lentamente, in seguito cioè a perdite piccole, ma ripetute e prolungate (metrorragie da polipo, da endometrite, ecc.) la reazione esisteva più o meno spiccata. Nella

leucemia ad eccezione di Tarchetti e Parodi che (un caso solo) non trovarono apprezzabile la reazione, tutti gli altri ebbero sempre risultati positivi: Gabritschewsky osservava delle zolle numerose e voluminose nell'interno dei polinucleati; Hofbauer trovava aumentata non solo la sostanza endo, ma anche extracellulare, e il medesimo otteneva anche il La Franca. Io pure ho avuto sempre risultati positivi: nei tre casi che mi sono occorsi, i leucociti iodofili erano molto abbondanti e presentavano di solito una colorazione assai marcata. Nei

neoplasmi maligni che si accompagnano di solito ad uno stato idroemico o cachetico Czerny e Hofbauer ebbero sempre risultati positivi; così pure l'Oliva (carcinomi dell'utero) e il La Franca. Io ho trovata mancante la reazione in un solo caso, in cui la ricerca venne fatta nel periodo preagonico (osservazione XXXIII): in tutti gli altri fu costante la presenza dei leucociti iodofili se pure di numero variabile e a colorazione più o meno spiccata. Non mi è sembrato si possa stabilire un rapporto tra la copia degli elementi iodofili e il grado della anemia, come non vi è relazione fra il numero e il grado della tinta assunta. Ben di rado mi fu dato osservare delle zolle extracellulari anche nei casi i più gravi; mi par quindi non si debba cercare nella loro presenza o nel loro aumento il segno o la misura della gravezza del caso. Nella

tubercolosi (medica e chirurgica) TARCHETTI e PARODI non hanno osservato modificazioni apprezzabili; il LIVIERATO trovava la reazione solo di rado; il LA FRANCA e il PACCHIONI la ottenevano più di frequente, quantunque assai debole. Io ho portata la mia osservazione su 11 casi: in tutti, tranne che in uno, ho riscontrata la reazione, anzi in parecchi con un'evidenza e intensità rimarchevole; però non ho potuto sorprendere rapporto di sorta nè colle condizioni generali del paziente (piressia o no) nè col suo stato ematologico. Nella

infezione malarica il LA FRANCA ha trovato sempre degli elementi iodofili per numero e vivezza di colori variabili: io ho vista la reazione solo nei casi cronici apiretici e non nelle forme acute febbrili, quasi che la reazione scomparisse nel periodo di disfacimento dei globuli rossi. per tornare poi col ristabilirsi dell'equilibrio ematologico. E infatti nei casi *negativi* il numero delle emazie era sceso non poco sotto i 4 milioni, mentre nei casi *positivi* oscillava attorno alla cifra normale. Nella

infezione tifica il LIVIERATO trovava la reazione del glicogeno più o meno evidente dal 12° al 20° giorno: io ho esaminati sette tifosi, alcuni una volta sola, altri più volte e in diversi momenti della malattia. Costante nella convalescenza, la reazione iodofila ora mancava ora esistera debolissima nel periodo di stato; nei tre casi che mi sono occorsi complicati da enterorragia, la ricerca è sempre stata negativa, e diventava poi positiva col ristabilirsi del paziente. Nei

processi suppurativi CZERNY, HUPPERT, HOFBAUER riscontrarono nel sangue la reazione iodofila; TARCHETTI e PARODI l'ebbero solo nei casi di suppurazione acuta, e il PACCHIONI anche in tali casi ottenne risultati incostanti. Nei quattro infermi da me presi in esame non è mancata la reazione che una sol volta, e precisamente in un malato di peritonite suppurata, in cui la ricerca venne fatta nel periodo preagonico. Nelle

affezioni croniche dell'intestino CZERNY ha trovato elementi iodofili nel sangue: per parte mia nei pochi casi che ho potuto osservare, la reazione mancava od era debolissima. Dal gruppo delle

affezioni diverse è a notarsi: in alcune forme nervose i risultati da me ottenuti sono stati pure variabili; in quasi tutti la reazione fu positiva e per lo più debole, senza alcun rapporto evidente collo stato ematologico del sangue. Di due casi di sifilide in uno i leucociti iodofili erano piuttosto scarsi e a tinta non molto spiccata; nell'altro erano assai numerosi.

Ben di rado nel corso delle mie ricerche mi fu dato osservare la reazione iodofila extracellulare. Su di essa le opinioni sono molto discordi: pel LIVIERATO è l'unica forma che assuma nei sani la sostanza iodofila: secondo il GABRITSCHEWSKY aumenterebbe nelle clorosi ed anemie, aumento che al LA FRANCA parve in rapporto colla gravità del processo morboso. Lo CZERNY per contro afferma di non avere mai riscontrato nel sangue nè in condizioni normali nè in condizioni patologiche la sostanza iodofila sotto questa forma. Anche il TARCHETTI e PARODI hanno cercato diligentemente la sostanza extracellulare sia nel sangue normale come nel sangue in condizioni morbose diverse, ma confessano non essersi potuti convincere mai della sua presenza. Che possa incontrarsi tal-

volta io l'ammetto benissimo: ritengo per altro che si debba negarle ogni valore clinico, e mi par giusta la conclusione del Tarchetti, secondo la quale il significato della sostanza iodofila extracellulare è affatto trascurabile, dovendosi ritenere come un prodotto artificiale delle manovre di preparazione.

* * *

Alcune considerazioni generali, desunte dai risultati sovraesposti, non mi paiono del tutto inutili.

Se a formulare una diagnosi niun servigio può arrecare la ricerca della reazione iodofila, in quanto essa esiste o manca nelle più svariate malattie, ci si può domandare se in una data affezione essa può illuminarci in ciò che è giudizio prognostico. Hofbauer ha ammesso questo, e secondo lui la presenza delle cellule iodofile nel sangue starebbe ad indicare una gravità speciale della malattia. Al La Franca invece è sembrato meriti considerazione la sola sostanza extracellulare, il cui aumento sarebbe indizio di un processo grave. Ma nè questa nè la conclusione di Hofbauer mi paiono accettabili: la tavola che segue è abbastanza dimostrativa:

Tavola I.

Numero delle osservazioni	Diagnosi	Emoglobina %	Globuli rossi	Globuli bianchi	Reazione iodofila
Osserv. XIV	Ulcera gastrica	45	2,409,370	9,300	Negativa
Id. XV	Ulcera duodenale	28	1,862,500	9,375	Id.
Id. XVI	Ulcera gastrica	35	2,999,600	7,500	Id.
Id. LVIII. . . .	Enterorragia in tifo	30	1,114,580	9,530	Id.
Id. LIX	Id.	50	3,583,300	6,950	Id.
Id. LX	Id.	45	3,370,600	8,500	Id.
Osserv. XXXV . . .	Adenoma utero	90	4,900,500	10,800	Spiccata
Id. LVI . . .	Paludismo cronico	80	4,806,200	18,750	Id.
Id. LXXIII. . .	Nevrosi	88	4,584,300	6,250	Id.
Id. LXXX . . .	Sifilide	80	4,970,630	8,330	Id.

Da essa appare che la reazione iodofila può mancare in ammalati, di cui lo stato ematologico è notevolmente alterato, e può esistere per contro assai intensa in altri a condizioni ematologiche pressochè normali. Di più niun rapporto stretto sembra esistere fra la natura e quindi la gravità del processo morboso da un lato e il grado della reazione dall'altro.

Il Pacchioni ha accennato all'importanza clinica probabile sia dell'eccesso che della mancanza di reazione e — giusta il suo modo di vedere — rappresenterebbe quello una disintegrazione abnorme di sostanze proteiche, e questa un esagerato metabolismo, che è quanto dire, nell'un caso e nell'altro, un aumento del ricambio, più accentuato quando manchi la reazione che non quando essa sia marcata. Ma queste sue induzioni si basano su un dato discusso ancora e non da tutti accettato, cioè che la sostanza iodofila non sia che glicogeno; e d'altra parte le sue proposizioni sono tavolta in disaccordo perfetto colla clinica. Infatti nei casi di anemia acuta da me esaminati non ho mai trovata la reazione; e non si poteva qui parlare di metabolismo esagerato, quando è risaputo per le ricerche di von Noorden che in queste anemie il ricambio non è per nulla aumentato. Negli individui a ricambio rallentato (uricemia, polisarcia, alcune nevrosi, ecc.), io ho ottenuto una reazione debolissima; ma di questi casi il Pacchioni non fa parola, nè forse saprebbe trovar loro un posto tra i due limiti fissati (eccesso e mancanza di reazione).

Sul rapporto fra reazione iodofila e leucocitosi si è molto parlato. Lo Czerny e il Livierato ne accennarono per i primi, e il Kaminer di recente concludeva potersi bensì avere leucocitosi senza reazione iodofila, ma quando questa esiste nel sangue vi è pure aumento costante dei globuli bianchi. Tarchetti è del medesimo avviso, e a spiegare i casi — che indubitatamente esistono — di leucocitosi senza reazione iodofila, egli distingue fra aumento reale ed apparente dei leucociti, fra leucocitosi rapida, tumultuaria, e leucocitosi lenta, stentata: la reazione esisterebbe solo quando vi è aumento tumultuario dei globuli bianchi.

Il La Franca non ammette questo rapporto, poichè avrebbe trovata la reazione non solo in certe malattie in cui il numero dei leucociti non superava la norma, ma anche in altre in cui il numero era più basso del normale.

Dall'insieme dei casi da me esaminati io ho creduto comporre le seguenti tavole per trarne elucidazioni maggiori su questo argomento.

Tavola II.

Con leucocitosi 32 osservazioni		Senza leucocitosi 48 osservazioni		Totale
Reazione iodofila positiva	Reazione iodofila negativa	Reazione iodofila positiva	Reazione iodofila negativa	
28	»	32	»	60
»	4	»	16	20
28 (87, 5 %)	**4** (12, 5 %)	**32** (66, 6 %)	**16** (33, 4 %)	**80**

NB. Le percentuali non si riferiscono al numero totale dei malati, ma ai singoli gruppi *con* e *senza leucocitosi*.

TAVOLA III.

Grado della reazione	Casi a reazione iodofila positiva						Totale
	Con leucocitosi 28 (46, 6 %) (*)			Senza leucocitosi 32 (53, 4 %) (*)			
Spiccata	13	»	»	12	»	»	25
Mediocre.	»	3	»	»	4	»	7
Debole.	»	»	12	»	»	16	28
	13	**3**	**12**	**12**	**4**	**16**	**60**
	(**) (46,4 %)	(10, 7 %)	(42, 9 %)	(37, 5 %)	(12, 5 %)	(50 %)	

(*) Questa percentuale si riferisce al numero dei malati (60) a reazione iodofila positiva.
(**) Queste percentuali son riferite ai singoli gruppi *con* e *senza leucocitosi.*

Dalla Tavola n. II risulta che i casi a reazione positiva con leucocitosi sono, *assolutamente parlando*, in numero inferiore a quelli positivi senza leucocitosi: ma la percentuale dei primi (87. 5 %) è di gran lunga superiore a quella dei secondi (66. 6 %), mentre è il contrario pei casi a reazione negativa.

La Tavola n. III dimostra, per quanto riguarda l'intensità della reazione (numero dei leucociti iodofili e grado di colore assunto) che fra i casi a reazione spiccata quelli con leucocitosi (13 su 28 = percentuale 46. 4) sono *assolutamente* e *relativamente* più numerosi di quelli senza leucocitosi (12 su 32 = percentuale 37. 5).

Dal che io credo dover concludere che, se non esiste un rapporto stretto e costante fra leucocitosi e reazione iodofila, le probabilità di trovare questi due fenomeni concomitanti sono senza dubbio maggiori che quelle di trovarli disgiunti.

Infine siccome nei singoli ammalati presi in esame io ho sempre cercato di stabilire la formola leucocitaria, enumerando naturalmente anche gli eosinofili; così, venuto a conoscenza delle conclusioni del dott. BIFFI, ho raccolto i miei dati nella Tavola che segue (n. IV), dalla quale appare che, se non sempre, certo spesse volte esiste realmente un rapporto fra l'intensità della reazione e il numero degli eosinofili.

Tavola IV.

Eosinofili per 100 globuli bianchi	Reazione iodofila positiva			Reazione iodofila negativa
	spiccata	mediocre	debole	
Senza eosinofili . . .	0	0	5	10
Con meno di 1 °/₀ . .	3	2	3	3
Con 1 °/₀	4	1	10	3
Con più di 1 °/₀ . . .	18	4	10	4
Totali . . .	**25**	**7**	**28**	**20**

***

Da tutto quanto precede a me sembra si possano trarre le seguenti conclusioni:

I. *La sola sostanza iodofila endo-cellulare merita considerazione, dovendosi ritenere l'extra-cellulare come un prodotto artificiale.*

II. *La reazione iodofila esiste in condizioni normali più o meno evidente, in qualunque ora del giorno si pratichi l'esame.*

III. *Esiste nelle più svariate malattie sia locali che generali; e l'intensità di essa non ha rapporto alcuno colla natura e gravità del processo morboso. Lo stesso è a dire per la mancanza di reazione, che pur talvolta si riscontra nelle malattie le più diverse.*

IV. *Non vi è rapporto costante fra intensità della reazione (numero degli elementi iodofili e grado di colore) e leucocitosi, per quanto sia più facile trovare i due fenomeni concomitanti.*

V. *Esiste spesse volte un certo rapporto fra il numero degli eosinofili e l'intensità della reazione.*

VI. *Questa ricerca micro-chimica non può oggigiorno avere importanza e utilità per la clinica, giacchè non si è ancora stabilito, per ciò che riguarda il grado di colore e il numero dei leucociti iodofili, il limite che separa lo stato normale dal patologico.*

***

Gli ammalati che servirono a queste mie ricerche appartenevano alle sezioni medica e chirurgica di questo ospedale o ne frequentavano gli ambulatori: ringrazio pertanto i professori A. Testi e G. B. Sarti, medico e chirurgo primarii, che con squisita cortesia mi permisero di trar profitto da tanto materiale. Ringrazio ancora il prof. Testi per aver messo a mia disposizione la sua biblioteca privata e per avermi sovvenuto delle sue ampie conoscenze bibliografiche.

10 dicembre 1900.

BIBLIOGRAFIA.

BIFFI. Il Policlinico, Sez. med. n. 6, 1901.

CZERNY. Arch. f. exp. Path. u. Pharmak., 1893, Bd. XXXI.

EHRLICH. Zeit. f. klin. Med., 1883, Bd. VI.

GABRITSCHEWSKY. Arch. f. exper. Path., 1891, Bd. XXVIII.

GOLDBERGER u. WEISS. Wien. klin. Woch., n. 25, 1897.

HOFBAUER. Centralblatt f. innere Med., n. 6, 1900.

HUPPERT. Centralblatt f. Phys., n. 14, 1893.

KAMINER. Berl. klin. Woch., n. 6, 1899.

LA FRANCA. La Riforma Medica, n. 159-160, luglio 1900.

LIVIERATO. Arch. Italiano di Clinica Medica, punt. III, 1893.

MARTINI. Rivista critica di Clinica Medica, n. 33, 18 agosto 1900.

OLIVA. Gazzetta degli Ospedali, n. 72, 17 giugno 1900.

PACCHIONI. La Clinica moderna, n. 30, 25 luglio 1900.

TARCHETTI. La Clinica medica italiana, n. 8, agosto 1900.

TARCHETTI e PARODI. La Clinica medica italiana, n. 10, ottobre 1899.

GIULIO BIZZOZERO.

Quando, or sono pochi giorni, giunse inaspettata la notizia della morte di Giulio Bizzozero, spentosi nel fiore della virilità, se fu grande il dolore degli amici dell'illustre uomo e dei discepoli, che numerosi continuano nelle varie Università italiane le tradizioni della sua scuola, in tutti i cultori delle discipline mediche, anche nei più umili lavoratori dei nostri Istituti e nei più modesti insegnanti, fu vivissimo il rimpianto, non disgiunto da quel senso d'intimo sconforto, onde è colpito ogni animo ben fatto alla dipartita di quelli, dei quali si è abituati ad ammirare l'intelletto e le opere.

Ricordare l'opera scientifica di Giulio Bizzozero è appena possibile in poche pagine. Quest'opera è, per molta parte, connessa con la storia recente delle scienze mediche, e non può essere disgiunta dalla storia del movimento degli studi medici in Italia in questa ultima metà di secolo.

L'attività di lui, nella Università di Pavia da prima, dove egli mosse i primi passi nella carriera scientifica sotto la guida del Mantegazza, quindi in Torino, dove ha portato a compimento la maggior parte dei suoi lavori, si è esercitata nei vari campi della istologia e della patologia, con una costante predilezione per gli studi sul sangue e per le ricerche, in generale, di fina istologia normale. Alla storia di due scoperte, sopra tutto, è unito in modo indissolubile il suo nome: alla scoperta della funzione ematopoetica del midollo delle ossa e a quella del terzo elemento morfologico del sangue, a cui egli diede il nome di piastrine.

Uno dei primi oggetti di studio di cui si occupò il Bizzozero, fin dai primi anni della sua attività scientifica, fu appunto il midollo delle ossa.

Come avviene per tutte le grandi scoperte, anche per la scoperta, che giunse inaspettata nel mondo scientifico, della funzione ematopoetica del midollo delle ossa, vari osservatori, fin dall'inizio, si contesero il merito della priorità; poichè vari, come accade sempre, contribuirono, in maggior o minor misura, a prepararla e a fornirne la dimostrazione.

All'idea che il midollo rosso avesse importanza come organo ematopoetico si era già accennato da alcuni, tra i quali lo stesso Bizzozero ricorda gli italiani Asson, Cortese e Tigri. Il Kölliker nella sua *Istologia* parlava di cellule midollari di colore giallognolo, ma senza riconoscerne il significato. Era noto che nell'embrione i globuli rossi sanguigni sono nucleati e si moltiplicano rapidamente per scissione. E, poichè negli stadi posteriori della vita embrionale

e nell'adulto i globuli rossi perdono il nucleo e non presentano più forme che possano far supporre la loro moltiplicazione per scissione, razionalmente si doveva ammettere con molta probabilità, che essi provenissero da trasformazione di cellule bianche; ed in favore di questa opinione si citava la presenza di globuli rossi nucleati nel sangue di varie malattie, specialmente dopo gravi emorragie e nella leucemia. Rimaneva però completamente ignoto il punto o l'organo in cui doveva aver luogo tale trasformazione. La chiarezza su tale argomento fu portata, come tutti sanno, da ricerche contemporanee di NEUMANN e BIZZOZERO.

Il BIZZOZERO, che fin dal 1865 si occupava della istologia del midollo osseo, descrivendo la contrattalità del protoplasma delle cellule midollari, in una memoria pubblicata nel 1869 (1) riferì ampiamente i risultati delle sue ricerche sulla funzione ematopoetica del midollo osseo; su di che aveva già pubblicato brevi note nel 1868, e in principio del 1869 nella *Gazzetta medica Lombarda* e nei *Rendiconti del R. Istituto Lombardo* (2).

Così dopo le osservazioni di NEUMANN che aveva dimostrato la presenza di globuli rossi nucleati nel midollo rosso di animali adulti (10 ottobre 1868) (3), e quelle del BIZZOZERO che ne aveva dimostrata la moltiplicazione per scissione (10 novembre 1868) (4), il fatto che nel midollo rosso avviene la produzione dei globuli rossi, fu in modo definitivo acquisito alla scienza.

Nel 1869 subito dopo le prime comunicazioni di NEUMANN e BIZZOZERO, il TIGRI (5) in una rivista inserita negli *Annali Universali di Medicina*, cercando dimostrare come egli in alcuni suoi lavori sulla genesi del sangue avesse per primo parlato di funzione ematopoetica del midollo, sosteneva di avere su tale questione la precedenza sugli autori suddetti. Ma tale pretesa priorità è combattuta da BIZZOZERO in una una lettera al GRIFFINI pubblicata nei su citati *Annali* (6): poichè nelle scienze di osservazione altro è sospettare l'esistenza di un fatto, altro è dimostrarlo.

Nelle note suddette e nella memoria, oltre la descrizione ampia, su cui si basa la scoperta fondamentale dei globuli rossi nucleati nel midollo e della moltiplicazione di essi per scissione, si trovano numerose notizie sulla fina istologia del midollo stesso nelle sue varie forme, sul decorso dei vasi midollari, sulle cellule globulifere e sulle alterazioni del midollo nel tifo; e si dimostra che nel midollo avviene non solo la neoformazione, ma anche, in particolari circostanze, la distruzione delle emazie (scoperta delle cellule globulifere).

Parecchi anni dopo le prime ricerche fondamentali, nelle quali si trova il germe di tutte quelle che seguirono, il BIZZOZERO ritornò sullo stesso argomento, che fu sempre tra i preferiti da lui, con una serie di ricerche sulla produzione del sangue nei vertebrati, eseguite in collaborazione con TORRE.

In una prima memoria gli AA. descrivono la struttura del midollo osseo e sopra tutto il sistema vasale di questo negli uccelli (7); descrivono le modificazioni del midollo nell'anemia, già vedute nel 1869 dal BIZZOZERO in una donna morta per anemia in seguito a parto, quindi descritte più minutamente da altri e studiate sperimentalmente nel 1877 da LITTEN e ORTH. Dalle ricerche sul nor-

male e sui polli e piccioni salassati, Bizzozero e Torre concludono che la produzione dei globuli rossi negli uccelli ha luogo nel midollo delle ossa da elementi sferici, con nucleo sferico e protoplasma omogeneo, leggermente colorato di emoglobina, riconoscibili sicuramente come progenitori dei globuli rossi adulti, tra le forme caratteristiche dei quali, come si trovano in circolo, e gli elementi sferici suddetti, si trovano nel midollo tutte le fasi di passaggio. Descrivono quindi la moltiplicazione di questi elementi, la quale avviene per scissione indiretta.

In una seconda memoria (8) gli stessi AA. espongono i risultati delle ricerche estese alle altre classi di vertebrati: nei quali tutti (essi concludono) esistono organi speciali che debbonsi considerare quali focolai, in cui la produzione di globuli rossi specialmente si compie. Questi organi sono rappresentati per i mammiferi, uccelli, rettili e anfibi anuri dal midollo delle ossa; per gli anfibi urodeli dalla milza e pei pesci non solo dalla milza, ma anche da quel parenchima linfoide, il quale in questi animali occupa una parte più o meno grande del rene. In questi vertebrati inferiori anche il sangue circolante contiene, in maggiore o minor copia, dei globuli rossi giovani e delle forme di scissione indiretta.

In un'appendice alla precedente memoria il Bizzozero, esponendo in modo sintetico tutto l'argomento dell'ematopoesi (9), combatte, considerandola come arbitraria, l'ipotesi che i globuli rossi giovani vengano dai globuli bianchi, e insiste sulla loro origine per scissione dai globuli rossi nucleati, da lui per primo dimostrata nel 1869 (Il *Morgagni*), prima ancora che fosse nota la cariocinesi, quindi accuratamente descritta e confermata subito da Flemming, Arnold, ecc., in tutte le classi dei vertebrati. Ciò stabilito, si trattiene a mettere in evidenza la continuità e la intensità di tale processo di scissione nell'animale adulto. « La scissione indiretta (egli scrive) è sino ad ora (1884) l'unico modo bene accertato con cui si moltiplicano i globuli rossi, mentre tutti gli altri messi innanzi dagli autori non sono che ipotesi a cui non si dovrebbe ricorrere se non quando apparisse insufficiente il prodotto della scissione a compensare le perdite che il sangue continuamente subisce. »

Le quali parole, mirabili di precisione allora, quando alcuni, come Hayem e Pouchet, non vedevano nei globuli rossi giovani del midollo altro che cellule midollari in via di subire una particolare degenerazione emoglobinica, si possono, se io non erro, ripetere nella loro integrità anche ai nostri giorni.

Negli stessi anni, in cui si occupava della ematopoesi midollare, iniziava e portava a compimento le sue ricerche sulle piastrine. Anche per tale argomento, come per il precedente, la scoperta dei fatti fondamentali è stata preparata da molteplici ricerche, che lo stesso Bizzozero nella sua memoria (10) ricorda accuratamente, notando che già da molto tempo da varie parti si parlava dell'esistenza di un terzo elemento costitutivo del sangue differente dai globuli rossi e bianchi, e costante come questi. Tra gli autori che ne parlavano, è da ricordare Max Schultze, che ne diede una buona descrizione nella sua istologia del sangue, Ranvier e Vulpian, e sopra tutti Hayem, che ebbe il merito di attirare su

questo terzo elemento l'attenzione del mondo scientifico con una serie di comunicazioni apparse negli *Archives de Physiologie.* È indiscutibile che Hayem, sebbene seguisse una falsa strada nella interpretazione dei fatti, abbia fatto fare alla questione un progresso importante, descrivendo questo terzo elemento più esattamente dei suoi predecessori e sopratutto rilevando i caratteri di esso prima che abbia subito le note alterazioni a cui va incontro con grande rapidità nel sangue estratto dai vasi. Gli ammassi di granuli descritti dai predecessori non sono, secondo Hayem, che il prodotto di un'alterazione dei corpicciuoli a forma di disco, a cui egli diede il nome di *ematoblasti*, ritenendoli elementi da cui si generano i globuli rossi. Ma tali osservazioni furono accolte con grande scetticismo per la poca attendibilità della interpretazione dei fatti; alcuni autori, considerando gli ematoblasti come prodotti della distruzione dei globuli bianchi o dei globuli rossi, altri come particelle di fibrina, alcuni come prodotti di distruzione di elementi avvenuta in circolo, altri come prodotti originatisi dopo la estrazione del sangue dai vasi. Si aggiunga a ciò che l'opinione di Hayem, secondo cui da questo terzo elemento originerebbero i globuli rossi, e il fatto che egli assegna non esattamente alle piastrine la forma di dischetti biconcavi, fanno pensare con ragione che egli non sapesse distinguere i suoi ematoblasti dai microciti.

La questione evidentemente non poteva fare progressi che con lo studio del sangue circolante nell'animale vivo. E a questa ricerca si accinse il Bizzozero, riuscendo a dimostrare, come è notissimo, che accanto ai globuli rossi e ai bianchi vi è anche una terza specie di elementi morfologici circolanti nei vasi — le piastrine, — delle quali egli mise subito in rilievo, come carattere tutto speciale, la facilissima alterabilità. Infatti egli vide che, anche mentre circolano nei vasi di un animale vivente, basta una piccola ferita delle pareti vasali, o il contatto di un corpo estraneo, perchè divengano viscose, si agglutinino in ammassi e formino trombi bianchi. Quanto a ciò che avviene di esse nel sangue estratto dai vasi, egli ritenne che le piastrine, alterandosi, producessero una sostanza, la quale agisse sopra il fibrinogeno, determinando la separazione della fibrina.

L'importanza delle piastrine nella trombosi era stata dimostrata dal Bizzozero in una lettura fatta all'Accademia di medicina di Torino (11) parecchi mesi prima che Hayem comunicasse all'Istituto di Francia le sue ricerche, dalle quali risultava che la massa trombotica, la quale nella ferita di un vaso determina la cessazione dell'emorragia, si origina per l'accumulo e l'agglutinazione degli ematoblasti.

Alla fine delle sue ricerche, il Bizzozero osserva come i fatti rilevati sulla struttura delle piastrine, e sulla loro importanza nella trombosi e nella coagulazione non rischiarino affatto il buio che nasconde l'importanza fisiologica di questi corpicciuoli, dei quali, essendo costanti e numerosi nel sangue, non si può certo pensare che siano attivi solo in circostanze abnormi e morbose: nello stesso modo anche la loro origine e i rapporti eventuali con gli altri elementi del sangue restano ancora da stabilire.

Non è forse superfluo notare, che tutte le questioni, a cui si è accennato, non hanno fatto, dopo i lavori di Bizzozero, alcun progresso essenziale e sicuro

e dal consenso dei più riconosciuto. Tutte le questioni che sono state in seguito agitate intorno alle piastrine sono messe nettamente nel lavoro di lui, che anche ora può essere considerato come modello di finissima osservazione e di rigore scientifico. Le ricerche di EBERTH e SCHIMMELBUSCH confermano ed ampliano i risultati di BIZZOZERO sulla formazione dei trombi bianchi.

In seguito con nuove pubblicazioni il BIZZOZERO non cessa di difendere la autonomia delle piastrine, considerate come terzo elemento morfologico del sangue, e la loro preesistenza nel sangue circolante. Risponde ampiamente alle obbiezioni di WEIGERT e LÖWIT, che consideravano le piastrine come prodotti di alterazione e disfacimento probabilmente dei leucociti: le ricerca e le dimostra nei vasi dell'ala del pipistrello osservati al microscopio in vita (1891) (12), rilevando che ivi si possono riconoscere circolanti fin dai primi momenti dell'osservazione, ed insistendo giustamente nell'affermare, che contro questo esperimento non si possono sollevare le obbiezioni fatte da molti contro le sue prime ricerche eseguite sul mesenterio di mammiferi viventi. Dimostra inoltre, con nuove serie di ricerche, varii fatti importanti intorno alla biologia delle piastrine, come ad es. il fatto che il sangue dei cani nei quali si alterni per parecchie volte il salasso e la trasfusione del sangue defibrinato, viene ad essere spogliato quasi completamente delle sue piastrine e diventa incoagulabile, la quale alterazione viene facilmente sopportata dall'animale. Il che indica essere le piastrine non indispensabili alla vita, o almeno che la vita può continuare anche quando il loro numero è enormemente diminuito. Studia infine la loro rigenerazione, che descrive rapidissima.

Nello stesso modo come dopo le ricerche sulla ematopoesi il nome di BIZZOZERO venne da tutti ricordato come quello del ricercatore che più di qualunque altro aveva contribuito a dimostrare la funzione del midollo osseo; così dopo questa serie di ricerche sulle piastrine quasi tutti gli scrittori citano il nostro autore come quello a cui si debbono le prime conoscenze sicure e precise su questo terzo elemento del sangue. E se è vero, come taluno ha affermato, che il giudizio degli stranieri è, in generale, il giudizio dei posteri, ciò che si legge di lui nel maggior numero dei libri esteri vale ad assicurarci del valore di quelle ricerche.

Nè a queste si limitano le ricerche ematologiche del BIZZOZERO, tanto che è appena possibile enumerare, in queste poche pagine, tutte le altre indagini che egli eseguì o solo o con vari collaboratori. Ricorderò di volo le osservazioni eseguite sulla ematopoesi splenica (13) negli animali dissanguati con ripetuti salassi: le ricerche sperimentali intorno alla trasfusione del sangue nel peritoneo ed alla sua influenza sulla ricchezza globulare del sangue circolante (14); le ricerche sulle variazioni quantitative della emoglobina in seguito a sottrazioni sanguigne (15), eseguite con l'aiuto del cromocitometro, nuovo strumento per la misura dell'emoglobina, dallo stesso BIZZOZERO inventato: e infine le osservazioni sul destino dei globuli rossi nella trasfusione del sangue defibrinato (16).

Ma non soltanto all'ematologia, a molti altri argomenti egli dedicò la sua attenzione fino dai primi anni del suo insegnamento, così nel campo dell'istologia come in quello della patologia. Alcune delle sue prime ricerche si trovano raccolte nei due volumi pubblicati col titolo *Studi fatti nel laboratorio patologico della*

R. Università di Pavia diretto da Bizzozero negli anni 1870 e 1871-72 o nei *Rendiconti del R. Istituto Lombardo*, o disseminati nel *Morgagni*, nella *Rivista clinica* di Bologna e in altri giornali italiani ed esteri, nei quali collaborò sino alla fondazione del suo *Archivio per le scienze mediche.*

Quanto alle ricerche istologiche, ricorderò quelle riguardanti la struttura del tessuto tendineo e la struttura degli epiteli pavimentosi stratificati. Di questo ultimo argomento si occupò fin dal 1864 (17), e nel 1870, descrivendo gli spazi intercigliari o interspinosi che stanno tra l'una e l'altra cellula epiteliare, spazi nei quali scorrono i succhi e possono anche migrare gli elementi morfologici, per es. le cellule amiboidi, spazi confermati poi da Key e Retzius, da Arnold, ecc., che riuscirono ad ottenerli iniettati. Più tardi vi ritornò sopra (18), descrivendo nelle lamelle cornee una finissima striatura lineare a linee parallele, che rappresenta una modificazione delle ciglia o spine, onde sono provviste le cellule epiteliari che stanno negli strati non immediatamente superficiali. Egli ritiene che questa particolarità di struttura sia adatta ad aumentare l'adesione delle lamelle epiteliali tra loro.

Sulla struttura e sui linfatici delle sierose umane iniziò ricerche fin dal 1873, continuate poi in collaborazione col Salvioli (19), nelle quali si occupò da prima, in specie, del peritoneo diaframmatico e della zona peritendinea del diaframma, poi della pleura e del pericardio (20).

Le ricerche e le osservazioni riguardanti più da vicino la patologia, sono consegnate in una serie di note e memorie che vanno, se non erro, dal 1864 fino a questi ultimi anni. Ne ricorderò soltanto alcune.

È notevole, per l'epoca in cui fu compiuto uno studio sulla neoformazione del tessuto connettivo e sulle cellule semoventi (1866) (21), nel quale l'A. sostiene che la produzione di nuovo tessuto connettivo ha per punto di partenza una serie di fenomeni che dipendono dalla moltiplicazione e dalle successive modificazioni dei corpuscoli semoventi del tessuto stesso. Egli comincia con lo studiare la struttura normale del connettivo, del quale la cellula semovente sarebbe, a suo avviso, come l'elemento embrionale, che può trasmutarsi in cellule fusiformi come, in altre condizioni, in corpuscoli purulenti. Si noti la corrispondenza di questo modo di vedere con quello di Virchow: le cellule semoventi di Bizzozero ricordano le cellule indifferenti o formatrici di Virchow (*Bildungszellen*), le quali secondo la prima dottrina del patologo berlinese, sarebbero originate dalla esagerata moltiplicazione per scissione o per endogenesi delle cellule specifiche dei tessuti e servirebbero allo sviluppo di gran numero di produzioni morbose.

Queste dottrine egli seguì nello studio pubblicato poco dopo (1868) (22) sul processo di cicatrizzazione dei tendini. Mentre da molti si ammetteva ancora che la cicatrizzazione avvenisse o per una trasformazione della linfa, che si supponeva si organizzasse in connettivo o per moltiplicazione e organizzazione delle cellule bianche del sangue stravasato in seguito alla tenotomia ecc., egli ritiene, che il tessuto nuovo provenga da un gran numero di cellule semoventi emigrate specialmente dal connettivo lasso, che circonda i monconi del tendine reciso. Questo modo di vedere rappresenta, come mi pare evidente, un progresso no-

tevole sulle dottrine allora più in voga, ed in fondo coincide, nelle sue parti principali, con le idee sostenute fino a pochi anni fa dal maggior numero dei patologi sulla neoformazione del tessuto di cicatrice, sotto l'influenza delle dottrine di Cohnheim.

Pochi anni dopo pubblicò uno studio sulla così detta endogenesi del pus (23), nel quale discute la questione della genesi del pus e dimostra nei focolai purulenti l'esistenza di grosse cellule di origine connettivale, le quali, introducendo nel proprio protoplasma contrattile i globuli di pus o i globuli rossi, costituiscono uno dei mezzi, per i quali il pus od il sangue effusi nella camera anteriore dell'occhio vengono riassorbiti.

Ricorderò ancora le ricerche sul mollusco contagioso pubblicate col Manfredi (24), nelle quali si dimostra che questa neoplasia si sviluppa non dalle glandole sebacee o sudorifere o dai follicoli piliferi, come allora si credeva anche da patologi eminenti, ma propriamente dallo strato epidermico della cute e specialmente a spese dello strato mucoso, e si segue lo sviluppo di essa dalle forme giovani invisibili o appena visibili ad occhio nudo fino a quelle più avanzate e complicate nella struttura per la presenza di zaffi od otricelli secondari.

Sullo stroma dei sarcomi, argomento sino allora poco conosciuto, il Bizzozero pubblicò nel 1878 (25), uno studio metodico, nel quale si ricercano le differenze nei caratteri dello stroma nelle varie specie dei sarcomi, procurando di determinare, se quella sostanza che sta tra le cellule, nelle singole specie di sarcomi, sia un prodotto delle cellule stesse (quindi una sostanza intercellulare nel senso stretto della parola) o sia un vero tessuto cresciuto a lato degli elementi essenziali del neoplasma; e si conchiude, dimostrando chiaramente, che l'attività formatrice delle cellule del sarcoma non si differenzia essenzialmente da quella delle altre cellule connettive formantisi negli altri processi patologici e fisiologici.

Sulla natura delle produzioni leucemiche secondarie espose una serie di ricerche nel 1886 (26), colle quali dimostrò che anche tali formazioni sono attivissimi focolai di produzione di globuli bianchi originantisi, in esse, per cariocinesi: ciò contro l'opinione di Rindfleisch, Cornil, Ranvier, ecc., i quali le consideravano non come vere neoformazioni di tessuto linfatico (come ora, dopo le ricerche del Bizzozero, sono ritenute da tutti), ma come il prodotto di una infiltrazione di leucociti migrati dai vasi.

Accanto a questi lavori di patologia vanno ricordate alcune brevi note di casistica anatomo-patologica, che appartengono ai primi anni della sua attività scientifica, come la nota su alcune alterazioni dei linfatici del cervello, sullo sviluppo delle concrezioni calcaree nella cavità cranica, ecc. (27, 28, 29, 30).

Le questioni di microbiologia, che hanno attirato l'attenzione della maggior parte dei patologi moderni, non sono state tra quelle da lui predilette. Non si può però dimenticare la breve nota sulla presenza costante di batteri nei follicoli linfatici dell'intestino del coniglio (31), nella quale si rileva come, esaminando nei conigli sani quello strato continuo di follicoli, che è esteso a tutto il processo vermiforme, vi si trovino numerosi batteri colorabili col metodo di Gram, per lo più contenuti entro speciali cellule differenti dai comuni linfociti: consta-

tazione di fatto importante, se si pensa che viene generalmente ammesso che nei tessuti sani dell'animale vivente non alberghino microrganismi. Nè possono essere dimenticate le ricerche sui microfiti dell'epidermide umana normale (32), le quali presentano un grande interesse come osservazioni preliminari, che debbono precedere qualunque ricerca su probabili parassiti patogeni nelle varie malattie cutanee: basta infatti considerare che alcuni dei microfiti trovati e descritti dal Bizzozero nella cute normale, erano già stati ritenuti prima come produttori specifici di varie malattie.

Le ultime ricerche metodiche di Giulio Bizzozero riguardano il problema della produzione e rigenerazione fisiologica degli elementi nei vari tessuti ed organi: ad esse dedicò gli ultimi anni della sua attività scientifica, coordinando le sue osservazioni, in un piano vasto, con quelle che nello stesso tempo affidava nel suo laboratorio a vari allievi.

Tutte queste ricerche, tra le quali ricorderò quelle sulla rigenerazione fisiologica degli elementi glandolari eseguite in collaborazione con Vassale (33), si trovano brevemente riassunte ed esposte in una conferenza letta nel 1894, in una delle sedute generali dell'XI Congresso internazionale di Roma: ed è forse l'ultimo importante scritto di argomento scientifico che abbiamo di lui (34). Poichè questo argomento « Accrescimento e rigenerazione dell'organismo » era stato, come si è detto, scopo delle indagini sue e dei suoi compagni di lavoro e, in generale, uno degli studi preferiti nelle scuole e nei laboratori italiani, così egli ha agio di esporre vedute che sono in gran parte frutto di ricerche personali o eseguite sotto la direzione e il controllo di lui, nel suo laboratorio. Riassumendo in modo sintetico i dati che possediamo sull'accrescimento dei tessuti dell'organismo, egli li divide in tre gruppi. Nel primo gruppo pone quelli, i cui elementi continuano a moltiplicarsi per tutta la vita dell'organismo, con una continua rigenerazione — tessuti ad elementi labili. Nel secondo gruppo pone i tessuti, i cui elementi si moltiplicano fino alla nascita, o anche qualche tempo dopo la nascita, quando cioè gli elementi stessi hanno già assunto i loro caratteri specifici: oltrepassato questo limite però, gli elementi non si moltiplicano più e nel tessuto non si nota alcun processo di rigenerazione — tessuti ad elementi stabili. Al terzo gruppo ascrive, a parte, il tessuto muscolare striato ed il nervoso, che designa come tessuti ad elementi perenni. Passando quindi a discutere della rigenerazione patologica, conchiude, riassumendo, che soltanto nei primi due gruppi, già distinti dal punto di vista della rigenerazione fisiologica, si può avere in condizioni anormali una produzione di elementi nuovi, una vera iperplasia. Infine investiga, qual parte in questi processi abbia l'afflusso di materiali nutritizi, quale l'influenza dei nervi, quale le proprietà insite negli elementi stessi dei tessuti, anche su questi argomenti utilizzando nella discussione sopra tutto le ricerche eseguite dai suoi discepoli, che cita con affetto e predilezione di maestro. E conchiude affermando che « quando vediamo destarsi o spegnersi un processo di proliferazione, non possiamo cercarne la causa altrove che negli elementi stessi », in armonia con la dottrina di Virchow, che le proliferazioni irritative non si possono concepire altrimenti che come conse-

guenze di un'azione esercitata direttamente sugli elementi, non valendo alcuna alterazione di circolo o d'innervazione a produrre, per sè sola, una proliferazione qualsiasi.

Sullo stesso argomento importantissimo per la fisiologia normale e patologica egli annunzia in questa conferenza un libro, che, per quanto io sappia, non ha ancor vista la luce.

A terminare questa breve rassegna debbo ancora ricordare il noto *Manuale di microscopia clinica* (35), nel quale riassunse una serie di lezioni fatte all'Università di Torino, collo scopo di volgarizzare tra i medici l'uso dei mezzi perfezionati di tecnica, dei quali oggi disponiamo. E lo scopo fu raggiunto, come è dimostrato dalle varie edizioni, che successivamente comparvero, rivedute e ampliate.

Fondò e diresse nel 1876 il suo « Archivio per le scienze mediche », anche oggi fiorente.

Tale (per quanto si può in poche pagine soltanto in parte riassumere, come consentono la brevità del tempo e i limiti dello spazio assegnatomi) l'opera scientifica di Giulio Bizzozero. Sebbene i risultati delle indagini scientifiche siano il frutto migliore della sua vita, non debbo però omettere, che il Bizzozero si occupò anche, come tutti sanno, di questioni pratiche riguardanti l'igiene: fin dal 1880 prese parte attivissima ai lavori della Società d'Igiene di Torino, adoperandosi con discorsi e scritti a diffondere le conoscenze fondamentali, sulle quali si basa la profilassi contro le principali malattie infettive, e cercando di risvegliare l'interesse del paese alle questioni riguardanti le riforme igieniche.

Ma forse ancor più che per le ricerche personali, delle quali nessuno può disconoscere l'alto valore scientifico, forse più che per l'esempio di attività laboriosa, onde egli ha lasciato traccie luminose nella scuola, nel laboratorio, nei Consigli dello Stato, a cui la fiducia del Governo e dei colleghi ancor giovane lo chiamò, Giulio Bizzozero è benemerito del paese per aver fondato una scuola, alla quale noi dobbiamo, in grandissima parte, se le discipline mediche si siano avviate, anche tra noi, per la via trionfalmente percorsa, con la guida di uomini eminenti, in altri paesi.

Noi venuti tardi non possiamo forse renderci conto appieno del beneficio ricevuto. Ma io ricordo l'impressione che provai leggendo una prolusione (rimasta nella memoria di quanti ebbero la fortuna di udirla come un esempio raro di sincerità scientifica), che fu letta dal Tommasi-Crudeli in Roma inaugurando nel 1870 il corso di Anatomia Patologica. In essa si parla delle condizioni in cui erano il maggior numero delle Università italiane negli anni che precedettero e che seguirono il nostro risorgimento politico, e, senza che un falso amor proprio nazionale veli il giudizio, si paragonano a quelle delle principali Università straniere e specialmente tedesche.

Se pensiamo ai tempi in cui (come scrive il Tommasi-Crudeli) « ben di rado avveniva ad un giovane di vedere una completa dimostrazione scientifica delle cose insegnate e più di rado di potersela procurare da sè medesimo »; ai tempi « quando tutto l'insegnamento era accademico ed autoritario nello stesso tempo;

quando l'insegnamento cattedratico era in prima linea, quello del laboratorio insufficiente o del tutto assente; quando tutte le novità scientifiche non erano sottoposte ad un'analisi accurata e sapiente, ma, in generale, rigettate o ammesse a priori secondo le convenienze di questo o di quel sistema »; noi sentiamo una profonda riconoscenza verso quegli uomini, i quali, pur non affettando per le cose e gli uomini del nostro paese un disprezzo spesso ingiusto, sempre condannabile, furono attivi propugnatori e propagatori dello spirito scientifico moderno in Italia.

E tra questi Giulio Bizzozero, per il còmpito al cui raggiungimento si dedicò, ebbe singolare importanza; perchè, in tali condizioni degli studi, in tali tendenze dello spirito nazionale, quali eran quelle a cui nella citata prelezione accenna il Tommasi-Crudeli, indicare ai giovani l'indirizzo rigoroso delle ricerche microscopiche e sperimentali, costringere il loro intelletto alla disciplina severa delle scienze anatomiche, perchè da queste attingessero il nutrimento necessario a percorrere con successo altre vie, è stato per i cultori delle scienze mediche in Italia un grande beneficio, che per molta parte riconosciamo alla scuola di lui. « Oggidì (scriveva il Bizzozero nel 1871 nella prefazione agli « Studi fatti nel laboratorio patologico della R. Università di Pavia ») la patologia generale non ha per iscopo di tracciare la storia dei sistemi di medicina, di raccogliere gli aforismi della medicina pratica, d'investigare le singole cause delle malattie, di esporre i mezzi e i metodi di ricerca nell'esame del malato. Essa ha ceduto questa parte del suo còmpito alla storia della medicina, alla clinica, all'igiene ed alla semeiotica, e s'è riserbata l'altra gravissima di penetrare più addentro nella conoscenza dei diversi modi, con cui le parti dell'organismo si alterano, studiando di questa alterazione lo svolgersi, il crescere, il trasmutarsi e lo scomparire..... Alla penna dell'antico patologo vengono anteposti gl'istrumenti dell'osservatore, il quale attende per ora pazientemente a conoscer meglio l'organismo malato anzi che a delineare in grandi quadri ed a spiegare con artificiose teorie la patogenesi e l'essenza delle malattie. »

E se ora in Italia qualche cammino si è fatto, ciò si deve all'iniziativa sapiente di un piccolo gruppo di uomini (è inutile farne i nomi, chè sono nella mente di tutti), tra i quali Giulio Bizzozero tiene un posto, per consenso unanime, eminente.

La sua perdita è stata pianta come un lutto famigliare dai discepoli suoi; ma anche quelli tra i giovani che non sono legati a lui dai vincoli sacri, che uniscono il discepolo al maestro, nè dal ricordo di beneficii ricevuti o d'incoraggiamenti nei primi passi della vita scientifica, profondamente rattristati dalla subita scomparsa di tale, che tutti salutavano maestro, rendono ora liberamente l'omaggio della propria riverente riconoscenza alla memoria di lui: quell'omaggio che ogni uomo di studio deve a coloro dai quali ha molto imparato.

Roma, 3 maggio 1901.

A. Bignami.

Opere del Prof. Bizzozero citate nel testo.

1. G. Bizzozero. *Sul midollo delle ossa.* Napoli, Tipografia Italiana, 1869.
2. Id. Gazzetta Medica Lombarda, 10 novembre 1868 e gennaio, marzo e giugno 1869.
3. Neumann. Centralbl. für med. Wissensch., 10 ottobre 1868.
4. G. Bizzozero, l. c.
5. Tigri. Annali Universali di Medicina, maggio 1869.
6. G. Bizzozero. Ibid.
7. Bizzozero e Torre. *Sulla produzione dei globuli rossi del sangue. I. Ricerche sugli uccelli.* Arch. per le scienze mediche. Vol 4°.
8. Id. Id. *Sulla produzione dei globuli rossi nelle varie classi dei vertebrati.* Ibid. Vol. 7°.
9. Bizzozero. *Sulla produzione dei globuli rossi.* Ibid.
10. Bizzozero. *Ueber einen neuen Formbestandtheil des Blutes und dessen Rolle bei der Thrombose und der Blutgerinnung.* Virchow's Arch., 1882.
11. Bizzozero. R. Accad. Medica di Torino. Sedute del dicembre 1881 e aprile 1882.
12. Bizzozero. *Sulle piastrine del sangue dei mammiferi.* Arch. per le scienze mediche. Vol. 15°.
13. Bizzozero e Salvioli. *Ricerche sperimentali sulla ematopoesi splenica.* Arch. per le scienze mediche. Vol. 4°.
14. Bizzozero e Golgi. *Della trasformazione del sangue nel peritoneo.....*, ecc. Ibid. Vol 4°.
15. Bizzozero e Salvioli. *Sulle variazioni quantitative della emoglobina in seguito a sottrazioni sanguigne.* Ibid.
16. Bizzozero e Sanquirico. *Sul destino dei globuli rossi nella trasfusione del sangue defibrinato.* Ibid. Vol. 9°.
17. Bizzozero. *Sulla struttura degli epiteli pavimentosi stratificati.* Annali Universali di Medicina, 1864. Rend. del R. Istituto Lombardo, 1870.
18. Id. *Sulla struttura degli epiteli pavimentosi stratificati.* Arch. per le scienze mediche. Vol. 9°.
19. Bizzozero e Salvioli. *Studi sulla struttura e sui linfatici delle sierose umane.* Arch. per le scienze mediche, 1876–77.
20. Id. Ibid., 1878.
21. Bizzozero. *Sulla neoformazione del tessuto connettivo e sulle cellule semoventi.* Il Morgagni. Napoli, 1866.
22. Id. *Sul processo di cicatrizzazione dei tendini tagliati.* Milano, 1868.
23. Id. *Sulla così detta endogenesi del pus.* « Studi fatti nel Laboratorio patologico della R. Università di Pavia », 1871–72.
24. Bizzozero e Manfredi. *Sul mollusco contagioso.* Arch. per le scienze mediche, 1876–77.
25. Bizzozero. *Sullo stroma dei sarcomi.* Ibid. 1878.
26. Id. *Sulla natura delle produzioni leucemiche secondarie.* Ibid. Vol. 9°, 1885.
27. Id. *Di un nuovo modo di sviluppo delle concrezioni calcaree nella cavità cranica.* Arch. italiano per le malattie nervose, 1865.
28. Id. *Di un tumore cerebrale a fibro-cellule.* Ibid., 1864.
29. Id. *Di alcune alterazioni dei linfatici del cervello e della P. M.* La Rivista clinica, 1868.
30. Id. *Sullo sviluppo del glioma secondario del fegato.* Giornale della R. Accad. di Med. di Torino, 1871.
31. Id. *Sulla presenza costante di batteri nei follicoli linfatici dell'intestino del coniglio.* Arch. per le scienze mediche. Vol. 9°, 1885.
32. Id. *Sui microfiti dell'epidermide umana normale.* Gazzetta degli Ospedali, 1884.
33. Bizzozero e Vassale. *Sulla produzione e sulla rigenerazione fisiologica degli elementi glandolari.* Arch. per le scienze mediche. Vol. 10°.
34. Bizzozero. *Accrescimento e rigenerazione dell'organismo.* Ibid., 1894.
35. Id. *Manuale di microscopia clinica.* Milano, 1880.
36. Bizzozero e Firket. *Manuel de microscopie clinique.* Paris, Bruxelles, 1885.

Tip. Nazionale di G. Bertero e C. L. Trimani, *segr. resp.*

(52)

Anno VIII. Roma, luglio 1901 Vol. VIII-M. (fasc. 8).

IL POLICLINICO

SEZIONE MEDICA

DIRETTA DAL

Prof. GUIDO BACCELLI

Direttore della Regia Clinica medica di Roma

SOMMARIO.

I.

Istituto di Clinica Medica della R. Università di Genova

diretto dal Prof. E. MARAGLIANO

Contributo allo studio del ricambio e della dieta nelle nefriti

per il Dott. POLIDORO LICCI, Assistente.

Lo stabilire una dieta adatta ai nefritici è cosa della più alta importanza, perchè è quasi l'unico sussidio terapeutico che attualmente loro si possa apportare con criterio e perchè da essa sola talvolta dipende un buon risultato curativo; come, all'opposto, trascurandola, possono originarsene infausti effetti. E ciò diventa poi assolutamente indispensabile quando ci troviamo dinnanzi ad una di quelle forme lente, croniche, con gravi perdite giornaliere di albumina, per le quali bisogna ricercare gli alimenti più adatti all'elaborazione per parte dell'organismo ed alla funzione renale, onde giungere per una sola via al doppio intento di curare il morbo e sopperire al depauperamento continuo dell'infermo. Fin da quando il morbo di Bright fu minutamente analizzato nella sua complessa fenomenologia e nelle sue svariate forme anatomiche, si era stabilito, ricordando le principali nozioni fisio-patologiche del rene, il precetto dietetico-curativo sulle seguenti indicazioni:

1. Riposo funzionale assoluto del rene relativamente ai bisogni biologici.

2. Impedire che si accumulino delle sostanze tossiche e nocive nei materiali di escrezione che debbono attraversare l'organo ammalato.

Perciò la dieta deve limitarsi alla somministrazione di sostanze alimentari, le quali, mentre da un lato, per l'alterata funzione dell'eliminazione, non richieggano troppo lavoro dai reni, dall'altro, non potendo essere completamente elaborate ed eliminate sempre per l'esistenza del vizio renale, non vengano trattenute per intero o anche in parte dall'organismo, in modo che, dando poi luogo a processi di autointossicazione, riescano nocive.

Ecco come, partendo da questi principii, tutti, clinici e pratici, si siano dati attivamente alla ricerca di tali alimenti; ecco come, mantenendo questi concetti fisiologicamente giusti, ma, come vedremo in appresso, modificabili clinicamente nelle diverse circostanze, si è giunti alla prescrizione coatta di questa o quella dieta e specialmente della dieta lattea esclusiva. Giustissima la deduzione pratica dal concetto fisiologico, perchè infatti il latte si può dire che sia, se non l'unico, certamente il migliore degli alimenti, che spesso corrisponde a meraviglia alle condizioni suaccennate; ma non è meno vero però che in numerosi nefritici la restrizione dietetica al latte solamente diventi, per condizioni speciali, che si producono nel corso della malattia, un'imposizione inutile, inopportuna, anzi dannosa. Perchè nei nefritici esistono dei momenti in cui l'introduzione di qualsiasi sostanza alimentare può benissimo essere tollerata quanto il latte o i vegetali; e perciò, sapendo noi cogliere questa occasione propizia, potremo liberare per un momento l'infermo dalla ripugnanza che nasce per un alimento quando è somministrato unico e imposto per tanto tempo; e, quel che più è importante, potremo, introducendo nell'organismo una maggiore quantità di albumina, ritrarne quei vantaggi che dal latte solo, anche in grande quantità, non possono attendersi. Lo stesso Brault dice che « se il latte è l'alimento che meglio si presta per la risoluzione della nefrite, non è per nulla necessario, e molti nefritici possono guarire senza che il regime sia così rigoroso. Un'alimentazione mista, saggiamente regolata è esente dai pericoli che pare debba apportare; i malati la sopportano meglio che il latte, senza che ne risulti un aggravamento dello stato generale. »

Sono questi i principii da cui von Noorden in Germania e Maragliano in Italia son partiti per muovere appunti alla schematizzazione scolastica del concetto della dieta nei nefritici. Sono questi gli argomenti dai quali partii per intraprendere una serie di esperimenti clinici, che potessero in certo qual modo illustrarli e dei quali qui presento i risultati.

* * *

Su due ammalati degenti in clinica, e di cui in appresso esporrò le rispettive storie cliniche, iniziai dunque questa serie di esperimenti ad intervallo variabile di tempo l'uno dall'altro. Per la determinazione del-

l'azoto contenuto nelle urine e nelle feci mi servii del metodo di Kjeldhal-Gunning: anche delle sostanze alimentari somministrate, specie del latte, la cui composizione variava sensibilmente giorno per giorno, veniva determinato il valore azotico collo stesso metodo.

Per essere più chiaro nella discussione e nelle conclusioni riassumo brevemente il risultato finale di ciascun esperimento.

I. (Vedi Tav. I). — Per un periodo di otto giorni sottoposi l'infermo ad una dieta prevalentemente lattea, più 4 uova e discreta quantità di pane e formaggio, somministrando così gm. 20 al giorno in media di azoto e 2512 calorie. L'azoto introdotto (gm. 160. 54) fu quasi completamente eliminato negli otto giorni (gm. 160. 07), perchè una piccolissima quantità (gm. 0. 06 per giorno) fu ritenuta. Dell'azoto eliminato però gm. 5. 61 in media per giorno passavano nelle feci, dei rimanenti gm. 14. 39 che passavano per le urine, gm. 11. 61 venivano elaborati, e il residuo, gm. 2. 78 corrispondente a gm. 17. 81 di albumina, passava in tale forma non elaborata.

Stato generale, nel periodo di osservazione, buonissimo, ottimo appetito e facile digestione. Non edemi.

Peso del corpo al principio dell'osservazione kg. 50. 400
» » alla fine » » 51. 200

Da questi dati risulta che l'organismo in questo periodo riusciva a mantenersi in equilibrio introducendo una quantità abbastanza grande di calorie ed anche discretamente abbondante di azoto; del quale (ingerito sotto forma di albumina) una parte veniva elaborata e una parte non indifferente serviva a rifornire l'organismo delle forti perdite che esso subiva per le urine. Che l'organismo non subiva alcun danno da questa ritenzione, anzi se ne giovava, lo dimostra l'esame dello stato generale, sempre buonissimo durante il periodo di osservazione, e l'aumento di peso del corpo di kg. 0. 600.

II. (Vedi Tav. II). — In questa osservazione modificai la dieta, diminuendo la quantità del latte, ma aggiungendo della pasta e della carne; in complesso la quantità d'azoto introdotto (gr. 17 per giorno in media) e la quantità delle calorie (2127 per giorno) fu minore di quella del primo esperimento. Il risultato del ricambio di questo 2° periodo fu il seguente: L'azoto eliminato (gr. 19. 64 p. g. in media) era maggiore di quello introdotto; di esso gr. 5. 60 si perdevano per le feci e gr. 14. 04 per le urine; di quest'ultima parte gr. 10. 76 venivano elaborati e il rimanente, gr. 3. 27, passava inalterato sotto forma di albumina (gr. 20. 41). Lo stato generale fu ugualmente buono durante tutto il periodo, solo si ebbero leggeri edemi la sera ai malleoli.

Peso del corpo al principio dell'osservazione kg. 50. 600
» alla fine » kg. 50.

L'organismo dunque in questo periodo si trovò in sbilancio, con una dieta più povera di calorie della prima, ma sempre però più che sufficiente per un organismo in riposo; e meno ricca di albumina, però anche essa più che sufficiente per i bisogni di un organismo normale, specialmente data l'abbondanza delle calorie introdotte. Leggermente aumentò l'albuminuria, vi fu qualche comparsa di edemi e il peso del corpo diminuì di 600 gr.

III. (Vedi Tav. III). — L'introduzione totale di azoto (gr. 11. 70) in quest'osservazione di 7 giorni era rappresentata da una dieta mista di latte e carne, pasta e uova, con un contingente calorico di 1540 calorie per giorno in media. Si ebbe un'eliminazione (gr. 14. 23) maggiore di gr. 2. 53 dell'azoto introdotto. Quello eliminato era ripartito in modo che 0. 55 usciva per le feci e gr. 13. 68 per le urine: di quest'ultimo però gr. 11. 20 venivano elaborati e gr. 2. 47 passavano inalterati come albumina (gr. 15. 82). Lo stato generale si mantiene stazionario come al principio dell'esperimento; edemi diffusi senza tendenza a diminuire.

Peso del corpo al principio dell'osservazione kg. 73. 200
» alla fine » kg. 73.

In quest'osservazione, che riguarda il 2° ammalato, avemmo quindi un bilancio negativo, giacchè l'eliminazione fu maggiore dell'introduzione, sebbene molto piccolo fosse il contingente calorico somministrato.

Lo stato generale fu stazionario, il peso del corpo diminuì leggermente. Non si ebbe mai alcun accenno a fatti uremici.

IV. (Vedi Tav. IV). — In questo breve periodo di tre giorni sottoposi l'ammalato alla dieta lattea assoluta, somministrando in media al giorno gr. 3700 di latte, corrispondenti a gr. 17. 73 di azoto. L'eliminazione fu completa, anzi vi fu leggerissima ritenzione (gr. 0. 02); l'organismo si mantenne quindi in bilancio perfetto. Dell'azoto eliminato per l'urine (gr. 15. 45) la maggior parte (gr. 13. 34) fu elaborato e solo gr. 2. 07 passavano inalterati come albumina (gr. 13. 25). Il rimanente, gr. 2. 26, uscì per le feci. Si ebbe una diuresi abbondante, che aumentava progressivamente giorno per giorno. Lo stato generale si mantenne buono, il peso del corpo rimase quasi stazionario.

Quivi adunque ottenemmo il bilancio perfetto, malgrado che l'introduzione di azoto fosse abbondante e superiore a quella dell'esperimento precedente. Quindi dobbiamo dedurne che il rene si trovava in ottime condizioni funzionali, almeno riguardo all' eliminazione, giacchè esso abbastanza presto si adattò alla maggiore introduzione d'azoto. Si ebbe una maggiore diuresi, ma relativa però alla maggiore introduzione di liquido.

V. (Vedi Tav. V). — Volli provare in questo periodo, che seguì immediatamente il precedente, ad introdurre una quantità d'azoto ugualmente

grande, contenuta però in alimenti diversi che non fossero il latte. Così tra carne, uova, burro, pane, pasta, ecc., l'azoto introdotto saliva a grammi 17. 49. L'eliminazione fu anche soddisfacentissima, giacchè se ne eliminarono gr. 17. 15, trattenendosene una minima quantità (gr. 0. 34, per giorno in media). Per le feci se ne perdettero gr. 1. 46 e per le urine gr. 15. 69, di cui gr. 13. 09 elaborati e gr. 2. 60, corrispondenti a 16. 65 di albumina libera, come azoto non elaborato.

Ottimo lo stato generale, diminuzione apprezzabile degli edemi, continuo aumento della diuresi.

Peso del corpo al principio dell'osservazione kg. 72. 700
» alla fine » kg. 71. 600

Come si vede quindi, il cambiamento della dieta, anzi il passaggio repentino da una dieta rigorosamente lattea ad una dieta mista con carne, uova e pasta, non produsse alcun disturbo.

Bisogna notare che la quantità d'azoto introdotto, malgrado le variazioni nelle qualità dei cibi, si mantenne uguale nei due esperimenti. Le condizioni generali furono sempre buonissime, anzi si notò un leggiero miglioramento per la diminuzione degli edemi, il quale fatto si dimostrò, oltre che obbiettivamente, anche coll'aumento della diuresi e colla diminuzione di kg. 1. 100 nel peso del corpo. L'albuminuria si presentò quasi invariata, sebbene in quest'osservazione si avesse un leggero aumento sulla precedente.

VI. (Vedi Tav. VI). — In quest'esperimento spinsi ancora oltre la quantità di introduzione dell'azoto, viste le buone condizioni del rene e il momento opportuno per l'aumento della somministrazione. I risultati furono i seguenti: Azoto introdotto gr. 19. 02, con una dieta in prevalenza lattea, mista però con pane e uova; azoto eliminato gr. 17, 29, ritenzione perciò di gr. 1. 73. Perdita per le feci gr. 1. 37, eliminazione per le urine gr. 15. 92, di cui 14. 60 elaborati e gr. 1. 31 in media al giorno di azoto non elaborato.

Peso del corpo al principio dell'osservazione kg. 71. 600
» alla fine » kg. 58. 300

Ne risulta dunque che l'aumento dell'introduzione non portò alcun disturbo, anzi vi fu una tenue ritenzione, la quale, per ragioni che poi saranno esposte, io credo l'organismo abbia messo a suo profitto, sostituendo in qualche modo le perdite continue dell'albumina organica per le urine. Lo stato generale andò sempre migliorando; edemi quasi scomparsi, diuresi abbondantissima e progressiva, peso del corpo diminuito di kgr. 13. 300! È notevole il fatto che l'albuminuria fu sempre in diminuzione, malgrado la maggiore introduzione d'azoto e la ritenzione nel bilancio; notevole inoltre il fatto che, mentre la quantità d'azoto che si introdusse in questo periodo era costantemente uguale, l'albuminuria andava invece diminuendo visibilmente giorno per giorno.

VII. (Vedi Tav. VII). Quest'ultimo esperimento riguarda veramente un altro punto del lavoro, vale a dire il modo di comportarsi dell'eliminazione dell'albumina riguardo all'introduzione dei cibi. Ma nello stesso tempo volli anche vedere, come nei precedenti esperimenti, in qual maniera si comportava il bilancio dell'azoto con diete sempre più ricche in azoto e in calorie.

Nel primo giorno a dieta mista con un contingente azotico di gr. 20. 78, si ottenne una ritenzione di gr. 2. 28, avendo l'organismo eliminato in tutto per le feci e per le urine gr. 18. 50 di azoto. Nel secondo giorno a dieta ancora più abbondante in contenuto azotico (gr. 20. 96) si ottenne corrispondentemente una maggiore ritenzione (gr. 5 28!). Nel terzo a dieta ancora abbastanza ricca di azoto (gr. 19. 54) il bilancio fu anche positivo con una ritenzione di gr. 2. 99. L'albuminuria fu nel primo giorno gr. 4. 48 ‰, nel secondo gr. 9. 60 ‰, nel terzo 8. 32 ‰.

Lo stato generale dell'infermo si mantenne buono in tutti i tre giorni, solo, essendo la dieta molto abbondante, superiore alla cenestesi dell'infermo, esso accusava una certa nausea nell'ingestione di tanto cibo.

APPUNTI DELLE STORIE CLINICHE.

I. — Bernardini Mario, anni 42, manovale, ammogliato.

Anamnesi remota. — Non ebbe le comuni malattie dell'infanzia, a 20 anni sofferse di malaria con parecchie recidive; a 36 anni sofferse di polmonite che durò circa un mese e pare con complicanza di pleurite. In seguito stette sempre bene: non ebbe mai malattie veneree e sifilitiche. Verso i 34 anni in seguito ad un accesso di tosse ebbe un'emottisi abbondante di circa mezzo litro di sangue. Esercitò sempre il mestiere di contadino nella provincia di Grosseto, ora fa il manovale. Non abusò mai di vino e liquori, nè di Venere: non è fumatore. Lavorava eccessivamente, abitava casa malsana.

Anamnesi prossima. — La malattia attuale esordì a Natale 1898 con freddo intenso, malessere generale, dispnea; però continuò a lavorare: in seguito comparvero edemi diffusi, specie agli arti inferiori e alle palpebre, che scomparvero col riposo. La dispnea in seguito andò aumentando. L'infermo attribuisce la malattia a lavoro eccessivo. Alcun tempo dopo si aggiunse stanchezza generale, disappetenza, dimagramento progressivo, disfagia, dolori alla faringe. La cute divenne sempre più pallida, gli edemi comparivano quando lavorava e scomparivano col riposo. Fece per molto tempo una cura esclusivamente lattea. Inoltre ebbe a soffrire dolori nell'emissione delle feci con comparsa di sangue. Entrò una prima volta in clinica l'anno scorso, dove rimase circa 20 giorni e fece una cura prevalentemente lattea. Tornato al lavoro, dovea spesso interromperlo per i disturbi sopradetti e sopratutto per la dispnea e per gli edemi. Finalmente riparò in clinica il 7 gennaio 1900.

Primo diario (8 gennaio). Leggero dimagramento, colorito pallido, non si avvertono edemi in alcuna parte del corpo, leggera dispnea.

Apparecchio digerente: lingua ricoperta di patina biancastra ai lati, difficoltà nella deglutizione, funzioni digestive regolari, disappetenza, defecazione dolorosa e mista a sangue.

Fegato normale. Milza leggermente ingrossata.

Apparato respiratorio: anteriormente e a destra leggera ipofonesi nelle regioni infra e sopra-clavicolare, così pure posteriormente a sinistra: si ascolta poi su tutto l'ambito polmonare, rantoli crepitanti, ronchi, sibili inspiratori ed espiratori, respirazione aspra.

Apparato circolatorio. Polso debole e facilmente compressibile; cuore nei limiti normali, l'impulso cardiaco non si vede, nè si palpa, i toni poi sono netti sopra tutti i focolai, leggero rinforzo del secondo tono aortico.

Esame dell'urina. Quantità 1250; colore pallido; aspetto limpido; reazione acida; sedimento scarso; densità 1014; albumina 15 ‰. Sangue, peptone, glucosio, pigmenti biliari, acetone assenti.

Reazione di Gherart negativa; creatinina reazione normale; urobilina assente; diazoreazione negativa.

Al microscopio si nota: cilindri granulosi in quantità, cellule dei tubuli renali; numerosi cristalli di urato acido di sodio e di fosfato triplo ammonico-magnesiaco; gocciole adipose. Leucociti e corpuscoli rossi assenti.

Esame dell'azoto nelle urine:

NT gr. 9.14. N elaborato 7.60.

Rapporto fra l'azoto ureico e l'elaborato 83 %.

Diario finale (28 aprile). Aumento di peso, colorito pallido, non esistono edemi, digestione buona, defecazione normale. Restano invariati i fatti polmonari, sebbene non si siano estesi. Cuore normale, toni deboli, polso ancora lento e compressibile. L'urina aumentata in quantità conteneva sempre grandi quantità di albumina.

Peso del corpo all'ingresso in Clinica kg. 51.200.
Id. id. all'uscita dalla Clinica id. 52.800.

II. — Ferrando Francesco, anni 39, panattiere, ammogliato.

Anamnesi familiare. — Il padre dell'infermo morì di malattia non conosciuta, la madre per colpo apopletico; l'infermo ebbe 3 fratelli; uno di questi morì di pulmonite. Gentilizio puro.

Anamnesi remota. — L'ammalato non soffrì malattie degne di nota fino all'età di 26 anni, epoca in cui gli venne asportato il testicolo destro per epididimite tubercolare; l'anno successivo fu colpito da pulmonite e, non ancora perfettamente guarito da essa, dovette passare in clinica chirurgica per essere sottoposto ad un secondo atto operativo per epididimite tubercolare sviluppatasi al testicolo sinistro. Nella regione sottomascellare destra presenta inoltre cicatrici da pregresse linfoadeniti. Per otto anni fece l'oste, poi il panattiere. Le sue condizioni, prima della presente malattia erano piuttosto buone; fu sempre regolato sia nel mangiare che nel bere; suo nutrimento abituale era un'alimentazione mista. La casa abitata era piuttosto umida.

Anamnesi prossima. — La malattia attuale esordì gradatamente il 25 aprile con senso di bruciore in gola e difficoltà nella deglutizione: l'infermo l'attribuisce a raffreddamento. A questi fatti susseguirono poscia: malessere generale, disappetenza, lingua impatinata, stitichezza, edemi prima localizzati alle palpebre ed estesi poi a tutto il corpo: per questo ricorse ad un sanitario che gli ordinò una dieta lattea e delle cartine, dalle quali ebbe un lieve giovamento, essendo scomparso l'edema alla faccia. Persistendo però sempre agli arti superiori il gonfiore, si decise ad entrare in Clinica il 9 maggio.

Primo diario (10 maggio). Malessere generale, lingua fortemente impaniata, inappetenza e leggera sonnolenza. Diffuso edema cutaneo, più spiccato però agli arti inferiori, massime al margine interno delle cosce; la cute è pallida e lucente, senza pieghe ed alla pressione digitale resta una fossetta che si appiana dopo qualche tempo.

Esame dell'urina. — Quantità cmc. 1014. Colore giallo-paglierino. Aspetto torbido, reazione acida, sedimento abbondante, dens. 1014, albumina 9 ‰.

Assente ogni altro principio patologico. Reazione di Gerhart negativa. Creatinina reaz. normale. Diazoreazione negativa, urobilina assente.

Al microscopio si rivela: gran quantità di cilindri granulosi ed epiteliali, alcune cellule renali, granuli di grasso, qualche corpuscolo rosso e discreta quantità di leucociti.

Esame del ricambio dell'azoto:

	NT nelle urine —	N elaborato —	Rapporto tra l'azoto ureico e l'azoto elaborato —
Giorno 11-5	gr. 9	gr. 7.5	83.5 %
» 12-5	» 14	» 12.5	88 %
» 13-5	» 15	» 13.5	86 %

L'infermo è completamente apiretico.

Il polso è piccolo e raro, deboli i toni sui vari focolai, leggermente soffianti quelli della base.

Respiro aspro diffuso, ipofonesi ai due apici, più spiccata a destra, dove si riscontrano rantoli a piccole bolle. Fegato non si palpa. Milza leggermente ingrossata.

Diario finale (30 giugno). L'infermo uscì di clinica migliorato; non presentava più edemi nè alla faccia, nè al torace, nè agli arti: scomparso completamente il liquido nel cavo addominale. L'urina era sempre in quantità maggiore al normale, densità 1016, albumina in piccolissima quantità.

Il cuore si era ridotto nei limiti normali; esisteva sempre leggiero soffio in primo tempo alla base ed anche sulla mitrale. L'ipofonesi ai due apici rimaneva invariata, con respiro aspro e rantoli a piccole bolle. Scomparsi quelli alla base.

Peso del corpo all'ingresso in clinica kg. 73.
Id. all'uscita dalla clinica kg. 58·300.

Tavola

Ammalato: Bernardini Mario, anni 42. — *Nefrite parenchimatosa.* — Pesc

Giorno	Introiti — Alimenti — Qualità	Quantità — gm.	N cont.	H_2O cont.	Calorie	NT	Calorie totali	Calorie per Kg.	Totale liquidi introdotti	Orine — Quantità — cmc.	NT	NE
	Caffè . . .	100	—	100	—							
	Latte . . .	1760	8.62	1584	1056							
	Pane . . .	370	6.14	120	814							
1	Riso . . .	100	1.10	12.5	351	21.24	2591	51 31	2340	1450 (densità 1017)	13.00	9.82
	Minestra .	388	0.27	388	—							
	Formaggio	20	1.51	8	50							
	Uova . N.	4	3.60	128	320							
	Caffè . . .	100	—	100	—							
	Latte . . .	1840	8.35	1656	1104							
	Pane . . .	350	5.81	116	770							
2	Riso . . .	100	1.10	12.5	351	20.84	2595	51.39	2704	1255 (densità 1017)	9.84	8.50
	Minestra .	683	0.47	683	—							
	Formaggio	20	1.51	8	50							
	Uova . N.	4	3.60	128	320							
	Caffè . . .	100	—	100	—							
	Latte . . .	1800	9.00	1620	1080							
	Pane . . .	310	5.15	102	682							
3	Riso . . .	100	1.10	12.5	351	20.59	2480	49.11	2412	1900 (densità 1014)	13.94	10.64
	Minestra .	442	0.30	442	—							
	Formaggio	19	1.44	8	47.5							
	Uova . N.	4	3.60	128	320							
	Caffè . . .	100	—	100	—							
	Latte . . .	1730	7.75	1557	1040							
	Pane . . .	329	5.46	105	740							
4	Riso . . .	100	1.10	12.5	351	19.75	2498	49.46	2485	1675 (densità 1014)	14.82	12.05
	Minestra .	574	0.40	574	—							
	Formaggio	19	1.44	8	47.5							
	Uova . N.	4	3.60	128	320							

IA.

corpo al principio dell'osservazione Kg. 50. 400, dopo Kg. 51. 200.

Esiti						Osservazioni	
Feci				NT emesso	Liquido totale emesso	N eliminato come albumina	Risultato finale
ntità — gm.	NT	Ceneri	Grassi				
625	8.50	15. 47	30. 94	21. 50	1956	3. 18 corrispondente a 20. 35 di albumina	Bilancio positivo (0. 06 per giorno in media di ritenzione). Aumento del peso del corpo corrispondente a chilogrammi 0. 800. L'organismo raggiunge la cifra media dell'eliminazione a cui si adatta in questo periodo al 3° giorno. L'albuminuria è di grammi 10. 40 °/₀₀ al giorno in media.
803	10. 92	19. 89	39. 78	20. 76	1905	1. 34 corrispondente a 8. 58	
368	5. 00	9. 10	18. 20	18. 94	2198	3. 30 corrispondente a 21. 12 di albumina	
304	4. 06	7. 41	14. 82	18. 88	1922	2. 77 corrispondente a 17. 73	

Giorno	Introiti									Orine		
	Alimenti		N cont.	H_2O cont.	Calorie	NT	Calorie totali	Calorie per Kg.	Totale liquidi introdotti	Quantità — cmc.	NT	NE
	Qualità	Quantità — gm.										
5	Caffè . . .	100	—	100	—							
	Latte . . .	1770	8.52	1593	1062							
	Pane . . .	300	4.98	99	660							
	Riso . . .	100	1.10	12.5	351	20.06	2440	48.32	2540	1640 (densità 1014)	14.97	11.
	Minestra .	600	0.42	600	—							
	Formaggio	19	1.44	8	47.5							
	Uova . N.	4	3.60	128	320							
6	Caffè . . .	100	—	100	—							
	Latte . . .	1780	8.27	1602	1068							
	Pane . . .	339	5.63	105	746							
	Riso . . .	100	1.10	12.5	351	20.46	2532	50.14	2556	1910 (densità 1013)	15.83	12.
	Minestra .	600	0.42	600	—							
	Formaggio	19	1.44	8	47.5							
	Uova . N.	4	3.60	128	320							
7	Caffè . . .	100	—	100	—							
	Latte . . .	1780	5.63	1602	1068							
	Pane . . .	340	5.64	110	748							
	Riso . . .	100	1.10	12.5	351	17.83	2534	50.18	2412	1750 (densità 1014)	14.70	12.
	Minestra .	452	0.42	452	—							
	Formaggio	19	1.44	8	47.5							
	Uova . N.	4	3.60	128	320							
8	Caffè . . .	100	—	100	—							
	Latte . . .	1770	8.33	1593	1062							
	Pane . . .	294	4.88	95	647							
	Riso . . .	100	1.10	12.5	351	19.77	2427	48.06	2700	2160 (densità (1013	18.08	15.
	Minestra .	763	0.42	763	—							
	Formaggio	19	1.44	8	47.5							
	Uova . N.	4	3.60	128	320							
					Totali . . .	**160.54**	**20097**	—	**20149**	**13740**	**115.18**	**92**
Medie giornaliere						20.06	2512	—	2518	1717	14.40	11

Esiti							Osservazioni	
	Feci			NT emesso	Liquido totale emesso			
...ntità — ...gm.	NT	Ceneri	Grassi				N eliminato come albumina	Risultato finale
365	4. 92	8. 97	17. 94	19. 89	1909		3. 40 corrispondente a 21. 76	
343	4. 64	8. 45	16. 90	20. 47	2188		3. 74 corrispondente a 23. 94	
222	3. 28	5. 98	11. 96	17. 98	1926		2. 30 corrispondente a 14. 72	
261	3. 57	6. 50	13. 00	21. 65	2371		2. 23 corrispondente a 14. 27	
3291	**44. 89**	**81. 77**	**163. 54**	**160. 07**	**16375**		**22. 26** corrispondente a **142. 47**	
411	5. 61	10. 22	20. 44	20. 00	2046		2. 78 corrispondente a 17. 81	

TAVOI

Ammalato: Bernardini Mario, anni 42. — *Nefrite parenchimatosa.* — Pe

Giorno	Introiti: Alimenti — Qualità	Quantità — gm.	N cont.	H_2O cont.	Calorie	NT	Calorie totali	Calorie per Kg.	Totale liquidi introdotti	Orine: Quantità — cmc.	Orine: NT	NE
1	Caffè . . .	100	—	100	—	17. 65	2091	41. 41	1092	1170 (densità 1021)	14. 38	12. 8
	Latte . . .	460	1. 74	414	276							
	Pane . . .	156	2 59	51	343							
	Pasta. . .	200	3. 40	60	500							
	Carne. . .	237	8. 06	157	232							
	Burro. . .	92	0. 15	12	690							
	Brodo .	290	0. 20	290	—							
	Formaggio	20	1. 51	8	50							
2	Caffè . . .	150	—	150	—	18. 11	2293	45. 4	1345	1150 (densità 1018)	16. 90	11. 1
	Latte . . .	480	1. 81	432	288							
	Pane . . .	227	3. 77	75	499							
	Pasta. . .	200	3. 40	60	500							
	Carne. . .	210	7. 14	157	206							
	Burro. . .	100	0. 17	13	750							
	Brodo . .	450	0. 31	450	—							
	Formaggio	20	1. 51	8	50							
3	Caffè . . .	190	—	190	—	15. 40	1943	38. 49	1340	1200 (densità 1018)	13. 13	9. 8
	Latte . . .	470	1. 76	423	282							
	Pane . . .	147	2. 44	48	323							
	Pasta. . .	200	3. 40	60	500							
	Carne . .	200	6. 08	150	196							
	Burro. . .	80	0. 13	11	600							
	Brodo . .	450	0. 31	450	—							
	Formaggio	17	1. 28	8	42							
4	Caffè . . .	205	—	205	—	17. 22	2156	42. 72	1441	1100 (densità 1019)	13. 93	9. 6
	Latte . . .	570	2. 42	513	342							
	Pane . . .	162	3. 20	53	356							
	Pasta. . .	220	3. 74	66	550							
	Carne. . .	180	6. 12	135	176							
	Burro. . .	92	0. 15	12	690							
	Brodo . .	450	0. 31	450	—							
	Formaggio	17	1. 28	7	42							

ONDA.

corpo al principio dell'osservazione Kg. 50. 600, dopo Kg. 50.

Esiti						Osservazioni	
Feci				NT emesso	Liquido totale emesso	N eliminato come albumina	Risultato finale
antità — gm.	NT	Ceneri	Grassi				
220	3. 29	5. 72	11. 00	17. 67	1346	1. 51 corrispondente a 9. 66 di albumina	Bilancio negativo (— 2.48). Diminuzione del peso del corpo corrispondente a kg. 0. 600. L'ammalato raggiunge la cifra media di eliminazione a cui si adatta in questo periodo al 4° giorno. L'albuminuria è in media al giorno di grammi 18. 27 °/₀₀.
334	4. 99	8. 68	16. 70	21. 89	1417	5. 77 corrispondente a 36. 92 di albumina	
220	3. 29	5. 72	11. 00	16. 42	1376	3. 32 corrispondente a 21. 24	
245	3. 66	6. 37	12. 25	17. 59	1296	4. 32 corrispondente a 23. 64	

Giorno	Introiti: Alimenti: Qualità	Quantità — gm.	N cont.	H_2O cont.	Calorie	NT	Calorie totali	Calorie per Kg.	Totale liquidi introdotti	Orine: Quantità — cmc.	NT	NE
5	Caffè . . .	142	—	142	—	16.73	2136	42.30	1263	1050 (densità 1019)	12.46	10.4
	Latte . . .	470	1.77	423	282							
	Pane . . .	162	2.69	53	346							
	Pasta. . .	240	4.08	66	600							
	Carne. . .	190	6.46	135	186							
	Burro. . .	92	0.15	12	680							
	Brodo . .	425	0.30	425	—							
	Formaggio	17	1.28	7	42							
6	Caffè . . .	117	—	117	—	16.96	2142	42.43	1271	1150 (densità 1018	15.32	11.
	Latte . . .	470	2.25	423	282							
	Pane . . .	167	2.77	55	367							
	Pasta. . .	240	4.08	72	600							
	Carne. . .	180	6.12	135	176							
	Burro. . .	90	0.15	12	675							
	Brodo . .	450	0.31	450	—							
	Formaggio	17	1.28	7	42							
7	Caffè . . .	100	—	100	—	18.06	2127	42.12	1290	1200 (densità 1018)	12.18	10.
	Latte . . .	480	2.18	432	288							
	Pane . . .	135	2.24	45	297							
	Pasta. . .	240	4.08	72	600							
	Carne. . .	230	7.82	172	225							
	Burro. . .	90	0.15	12	675							
	Brodo . .	450	0.31	450	—							
	Formaggio	17	1.28	7	42							
					Totali . . .	**120.13**	**14888**	—	**9042**	**8020**	**98.30**	**75.**
	Medie giornaliere					17.16	2127	—	1292	1145	14.04	10.

Esiti						Osservazioni	
Feci				NT emesso	Liquido totale emesso	N eliminato come albumina	Risultato finale
ntità — m.	NT	Ceneri	Grassi				
234	3.50	6.08	11.70	15.96	1237	1.99 corrispondente a 12.73	
520	7.77	13.52	26.00	23.09	1570	4.05 corrispondente a 25.92	
882	12.68	22.93	44.10	24.86	1905	1.97 corrispondente a 12.75	
2655	**39.18**	**69.02**	**132.75**	**137.48**	**10147**	**22.93** corrispondente a **142.86**	
379	5.60	9.86	18.96	19.64	1449	3.27 corrispondente a 20.41	

(Continua).

II.

Istituto di Fisiologia della R. Università di Roma
diretto dal Prof. L. LUCIANI

Sul fenomeno dell'agglutinazione nel sangue dei malarici

Prima nota dei dottori D. LO MONACO e L. PANICHI.

Quando in un preparato di sangue malarico si fissa nel campo del microscopio un eritrocito parassitifero, e si deposita sul margine del vetrino coproggetti una goccia di una soluzione di chinina, si osserva che, se questa ha un'adeguata concentrazione, il parassita, dopo qualche tempo che il liquido è penetrato nel preparato e si sono manifestate le correnti, subisce una serie di modificazioni e finisce col distaccarsi dal globulo rosso e con l'assumere la forma rotonda o di contrazione.

La scoperta di questo fenomeno non si deve al caso, ma alla cura che abbiamo avuto, prima di cominciare a sperimentare, di calcolare il grado di concentrazione della soluzione di chinina da noi adoperata, mettendola in rapporto con la dose di alcaloide che suole prescriversi con vantaggio nelle febbri malariche. Gli altri autori infatti, che prima di noi si servirono del medesimo metodo, allo scopo di seguire *in vitro* l'azione della chinina sui parassiti malarici, non videro altro se non che essi si contraevano nella posizione in cui si trovavano, rimanendo cioè aderenti al globulo rosso. Hanno quindi i nostri predecessori osservato solamente quella fase dell'azione della chinina sui parassiti malarici che si ottiene quando questo alcaloide arriva a contatto di essi in soluzione molto concentrata.

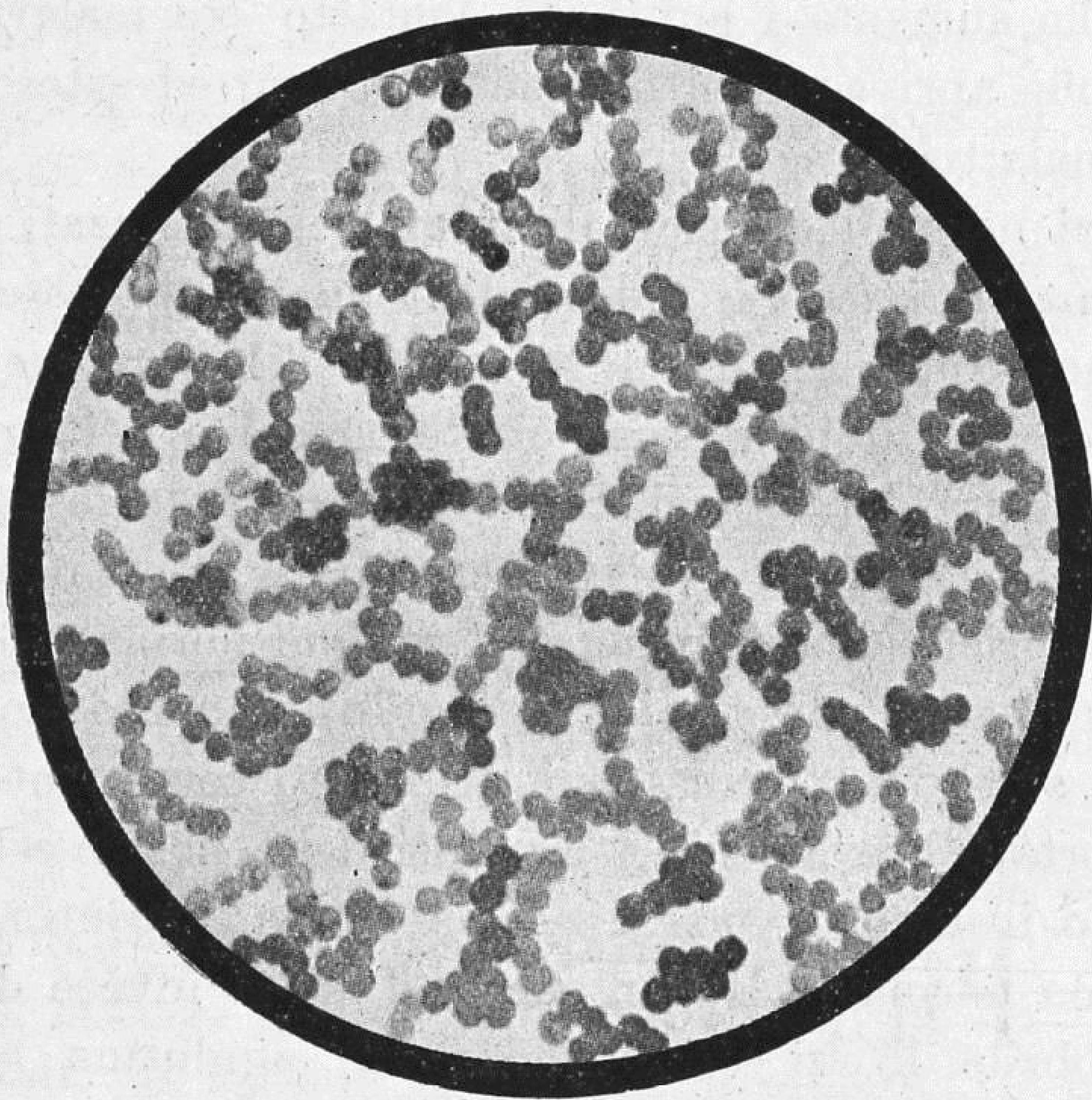
Utilizzando il fenomeno già descritto, in quattro note successive (1), oltre a determinare le leggi che lo regolano e a stabilire la dose razionale di chinina sufficiente a produrre la guarigione dei vari tipi febbrili della malaria, abbiamo studiato un'altra interessante proprietà che presentano i parassiti malarici. Si notò da noi che, seguendo pari passo col decorso della febbre la resistenza dei parassiti alla chinina, determinata dal grado maggiore o minore di concentrazione della soluzione dell'alcaloide che occorre per farli distaccare dal parassita, nel periodo immediatamente precedente l'accesso febbrile, come pure durante

(1) Rendiconti Acc. Lincei 1899 e 1900.

l'accesso, per produrre il fenomeno succitato, occorreva diluire gradatamente le soluzioni chininiche, mentre dovevansi mano mano renderle di titolo più forte a misura che l'accesso febbrile declinava e tornava l'apiressia. Era questa la prova più evidente dell'attenuazione che i parassiti malarici subiscono nell'accesso febbrile: attenuazione che non poteva spiegarsi se non ammettendo che nell'organismo malarico avviene una produzione di sostanze antiparassitarie, le quali o sono molto labili agendo solamente nella piressia e scomparendo nel periodo apirettico, o si rinforzano solo durante l'accesso febbrile, neutralizzando e sovrapponendosi alle sostanze virulenti di azione opposta la cui presenza non è stata da nessuno messa in evidenza.

Per spiegare possibilmente il meccanismo di produzione delle sostanze antiparassitarie, s'imponeva prima lo studio della natura e delle proprietà di esse A tal uopo ci proponevamo di usufruire dei metodi (che avremmo all'occorrenza modificati) di cui si sono serviti Pfeiffer, Metchnikoff, Bordet e altri per lo studio delle sostanze battericide; anche allo scopo di vedere quali punti di contatto vi fossero tra queste due specie di sostanze per i loro effetti tanto vicine.

Appena però ci siamo messi all'opera, e abbiamo iniziato le prime ricerche, siamo stati obbligati ad interromperle, perchè un fenomeno nuovo, finora mai notato dai trattatisti e dagli studiosi della malaria, ci costrinse a rigettare il metodo di esperimento di cui volevamo servirci.



Può il siero o il sangue di un malarico rinforzare o diminuire la resistenza dei parassiti alla chinina di un altro malarico? Questo era il primo quesito che volevamo risolvere col seguente processo: dosare prima la resistenza alla chinina delle forme parassitarie di una data fase di sviluppo nel sangue di un ammalato di malaria, e ripetere la medesima esperienza, addizionando una goccia del sangue già dosato con un'altra goccia di sangue di un secondo malarico. Prendendo la

seconda goccia ora durante l'accesso febbrile, ora durante l'apiressia, e facendo tutte le possibili mescolanze di sangui malarici nei vari tipi febbrili, si poteva dedurre, dal diminuire o dall'aumentare della resistenza alla chinina delle forme parassitarie prese in esame, se l'azione delle due sostanze virulenti era suscettibile di sommarsi.

L'esperienza, come abbiamo detto, non riuscì, poichè quando una goccia di sangue malarico si mescola con un'altra goccia di sangue malarico tratta da un altro individuo, guardando al microscopio il preparato fatto, si resta sorpresi nel vedere che gli eritrociti sono più o meno fortemente agglutinati.

Nei preparati microscopici di sangue normale, fatti con cattiva tecnica, si possono osservare aggruppamenti di eritrociti; ma questi differiscono per molti caratteri da quelli che si ottengono col mescolare due sangui malarici. Nel primo caso i globuli tra loro uniti, per lo più sono disposti a pila, e tra due aggruppamenti si trovano sempre degli eritrociti isolati e nuotanti nel liquido, come pure si assiste spesso, guardando al microscopio, al distaccarsi di uno o più globuli dalla massa principale; nel secondo caso invece, come si vede nella figura 1, gli elementi corpuscolari sono talmente impastati fra loro che di molti non si può più riconoscere la forma; nessun globulo libero inoltre si trova tra i vari ammassi e nessun globulo di un ammasso si vede mai, durante l'osservazione anche prolungata, lasciare il proprio posto.

Il fenomeno da noi trovato quindi ci rivelava una nuova proprietà del sangue malarico, proprietà che aumenta i punti di contatto tra malaria e malattie infettive batteriche, e che apriva a noi un campo nuovo ed esteso di ricerche per lo studio di questa malattia.

È noto che i sieri normali e i sieri di animali immunizzati contengono oltre le alessine e le *sostanze battericide* e indipendentemente da esse, sostanze dette *agglutinanti* che hanno, come indica il loro nome, la proprietà di riunire in masse le cellule sospese nei liquidi organici eterogenei o nei liquidi che son serviti come mezzo di cultura dei batteri. Sono state distinte le *agglutinine microbiche* e le *agglutinine globulari*, ma nessuno però finora aveva notato che il sangue malarico avesse la proprietà di agglutinare il sangue normale o il sangue di un altro malarico, e, per quanto noi sappiamo, l'agglutinamento globulare nell'uomo nelle infezioni non è stato mai studiato nè utilizzato come sintomo diagnostico.

Volendo ora riportare brevemente i risultati delle nostre esperienze, premettiamo che il sangue o il siero di uomo normale non agglutina mai i globuli rossi di un altro uomo normale. Il sangue o il siero invece dei malarici, qualunque sia il tipo febbrile di cui essi sono affetti, agglutina gli eritrociti dell'uomo normale. Medesimamente il sangue o il siero di un *terzanario primaverile* agglutina i globuli di un altro terzanario; il sangue o il siero di un *quartanario* agglutina i globuli del sangue di un altro quartanario: e il sangue o il siero di un malarico *estivo* gli eritrociti di un altro ammalato affetto dalla medesima infezione. Inoltre una goccia di sangue o di siero malarico, mescolato con una goccia di sangue di un altro malarico, contenente parassiti di specie diversa dal primo, presenta sempre il fenomeno dell'agglutinazione. In base a queste nostre

osservazioni si ricava dunque che nell'infezione malarica si producono costantemente sostanze agglutinanti o agglutinine che dir si vogliano, la natura delle quali ci è del tutto ignota. Sorge quindi naturale l'opportunità di ricercare le modalità del fenomeno, vale a dire i rapporti tra le agglutinine e l'infezione nei vari tipi febbrili e nei vari periodi del ciclo parassitario, l'influenza infine che la chinina esercita su di esse. Per rendere più facile la tecnica, nelle esperienze che seguono, invece del siero malarico, abbiamo sempre adoperato il sangue ottenuto con la puntura in un dito, e non ci siamo per ora preoccupati di studiare se e in che grado oltre le agglutinine da cui dipende la proprietà agglutinante, il sangue o il siero malarico contenga anche sostanze emolitiche o globulicide.

Il grado di agglutinazione del sangue malarico è stato determinato col metodo della *diluizione* che brevemente descriveremo. Si versano in una serie di vetrini di orologio delle gocce di soluzione di cloruro sodico al 0. 90 per cento in quantità graduale: nel 1° vetrino una goccia, nel 2° vetrino tre gocce, nel 3° cinque gocce, e così di seguito. Si trae poi con una pipetta affilata il sangue proveniente da una buona puntura fatta sul polpastrello di un dito del malarico preso in esame e se ne deposita subito una goccia in ciascuno dei vetrini preparati, avendo cura di agitare il miscuglio rapidamente con una sottile bacchettina di vetro. Per mezzo di questa si porta dopo una goccia del miscuglio in un vetrino portoggetti e vi si lascia cadere al disopra una goccia di sangue di individuo normale, ottenuta con la solita puntura. Trascorsi pochi secondi, con un vetrino coproggetti si comprimono le due gocce fortemente (in guisa da ottenere un solo strato di corpuscoli), e si osserva al microscopio. — Allora si nota che, mentre nei preparati fatti col sangue malarico non o poco diluito, gli ammassi globulari comprendono un numero grande di elementi figurati, negli altri, fatti con sangue molto diluito, gli ammassi sono formati da pochi globuli, finchè si arriva, procedendo nella serie, a quel preparato in cui gli eritrociti si rinvengono divisi uno dall'altro. Come termine fisso di confronto, dalla capacità agglutinante del sangue nelle nostre esperienze, abbiamo sempre ritenuto quel preparato in cui si trovano ammassi costituiti da 5-6 globuli rossi. Quando, per esempio, questo fatto si avvera nel preparato ottenuto con il sangue preso dal vetro di orologio nel quale avevamo aggiunte sette gocce di soluzione normale di cloruro sodico, ne ricaviamo la conseguenza che il sangue del nostro ammalato, nel momento dell'esplorazione, agglutina a otto.

Servendoci del metodo già descritto, abbiamo dosato quotidianamente la capacità agglutinante del sangue in moltissimi malarici, e abbiamo ottenuto i seguenti risultati:

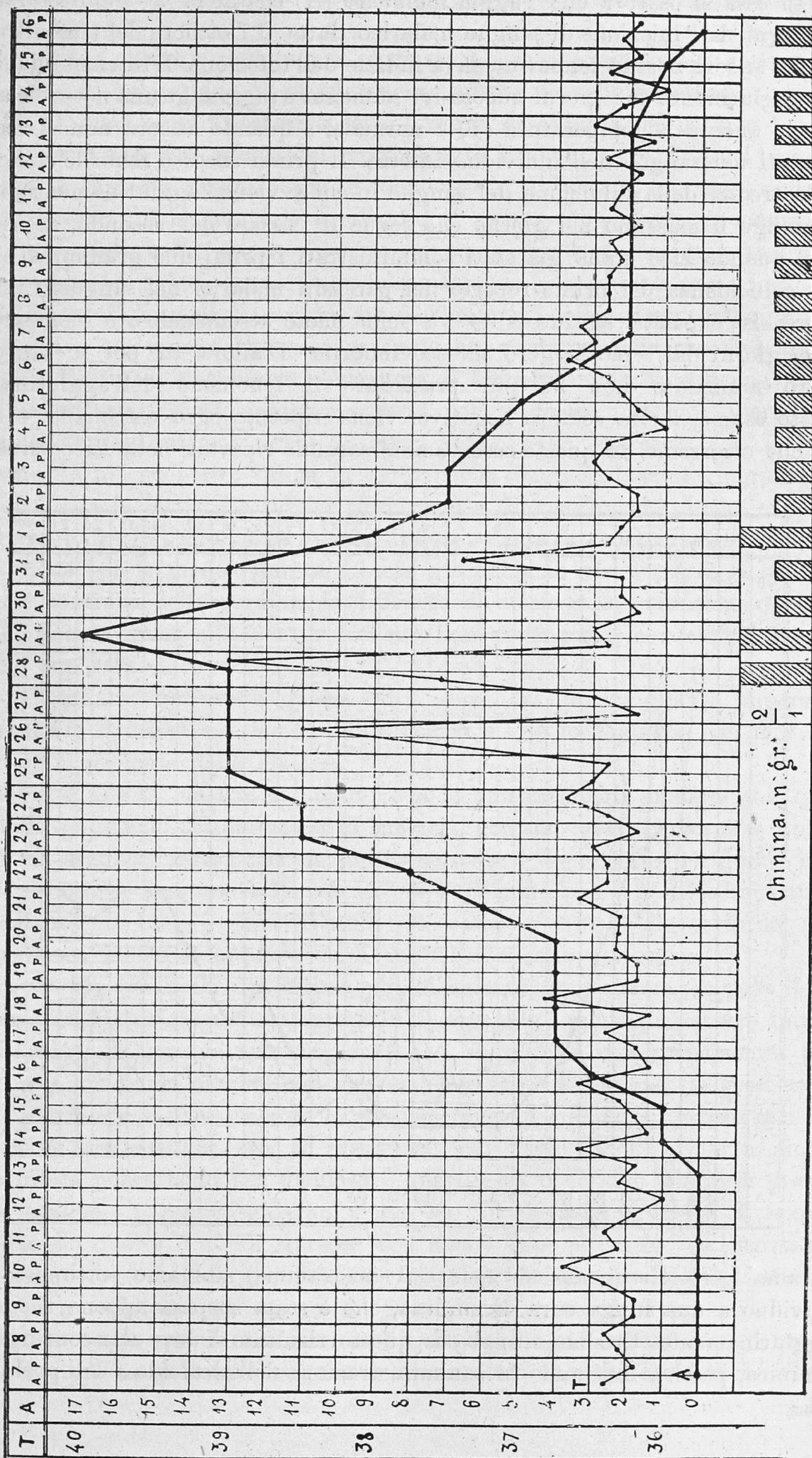
Negli ammalati di malaria non ancora chinizzati, la quantità di agglutinine è molto grande, perchè occorre diluire la goccia del loro sangue con 12-14-16 goccie di soluzione fisiologica per raggiungere il termine di confronto. Questo alto potere agglutinante si conserva pressochè costante, e comincia a diminuire solo dopo la somministrazione della chinina. È utile avvertire però che la presenza di questa nel sangue non ha alcuna influenza diretta sul fenomeno. In-

fatti il sangue di individuo sano, a cui abbiamo fatto per più di una settimana ingerire un grammo di chinina al giorno, non ha mai agglutinato quando si mescolava con sangue di altro individuo normale. Se invece, volendo dosare la capacità agglutinante di un sangue malarico preso in qualunque periodo della malattia, anche quando la febbre è finita e i parassiti sono scomparsi, si diluisce questo sangue con soluzione fisiologica chinizzata (grammi 0. 10 di solfato di chinina per cento), allora il fenomeno non si ottiene più. Questo fatto, molto importante, merita di essere studiato a parte, e per ora, limitandoci alla sola constatazione di esso, non crediamo opportuno di emettere delle ipotesi per spiegare il meccanismo di questa azione. Certo si è che il nuovo fenomeno sembra specifico, inquantochè altri alcaloidi non impediscono il manifestarsi dell'agglutinazione.

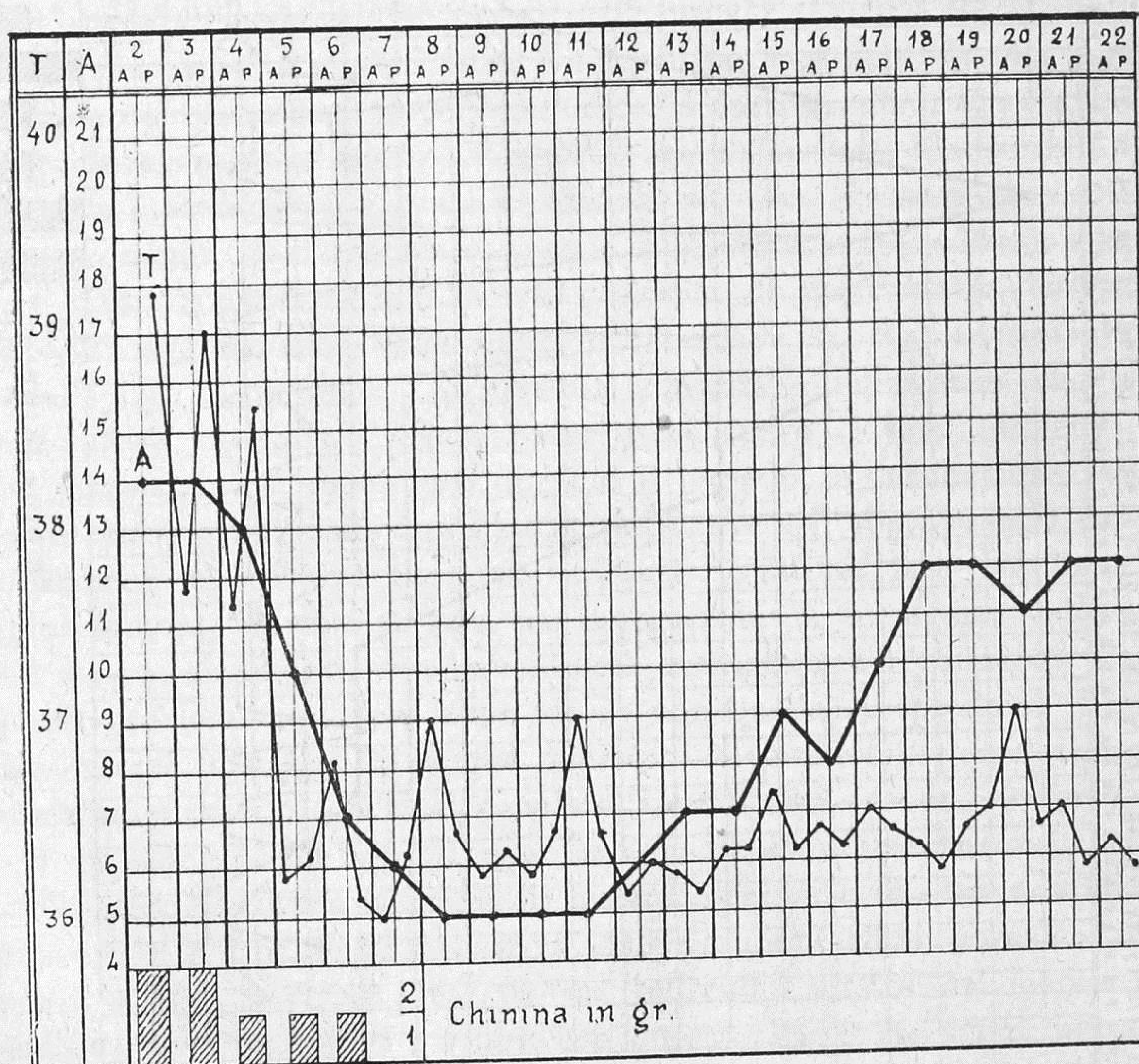
Ritornando ora alla proprietà agglutinante del sangue dei malarici, aggiungiamo che essa non presenta e non segue le oscillazioni che si osservano nella resistenza dei parassiti alla chinina, resistenza che, come sappiamo, è massima nel periodo apirettico e minima durante l'accesso febbrile.

Negli ammalati malarici, ricoverati nell'ospedale di Santo Spirito di Roma, il decorso della capacità agglutinante è sempre rappresentato da una curva che va man mano abbassandosi, dopo cominciata la cura specifica. Questa curva discendente non arriva mai all'ascissa, l'agglutinamento è sempre dimostrabile, quando già la febbre è scomparsa, quando i parassiti più non si riscontrano nel sangue periferico e quando già l'ammalato, avendo ricuperato le forze, lascia l'ospedale.

Date queste condizioni, non ci era possibile di costruire la curva intera della capacità agglutinante, della quale ci mancava la fase ascendente e l'estremo della fase discendente. A nessuno sfuggirà l'importanza che per noi assumeva questa ricerca: la prima parte della curva doveva mettere in evidenza se agglutinine si producono durante il periodo di incubazione della malaria, e se, tra il grado della capacità agglutinante e il sopravvenire del primo accesso febbrile, vi fosse un rapporto costante. L'ultima fase poi della curva dell'agglutinamento doveva servirci per spiegare se la scomparsa delle agglutinine dal sangue coincideva con la completa guarigione dell'infezione. Per risolvere questi problemi non c'era altra via se non quella di produrre l'infezione artificiale, mercè iniezione di sangue malarico. A queste esperienze si prestarono due ammalati cronici, degenti all'ospedale, i quali mai avevano sofferto di malaria, e il cui sangue non agglutinava il sangue di altro individuo sano. In questa Nota riferiremo solamente la prima di queste esperienze, riservandoci di pubblicare la seconda in una Nota successiva. Al primo ammalato abbiamo iniettato un cmc. di sangue malarico preso da un individuo affetto da febbre terzana estivo-autunnale, e i risultati ottenuti con questa esperienza sono rappresentati dai diagrammi disegnati nella seguente figura.


T
A
40
39
38
37
36
17
16
15
14
13
12
11
10
9
8
7
6
5
4
3
2
1
0
Chinina in gr.: 2/1

In essa si osserva che l'agglutinamento (A) comincia a manifestarsi dopo sei giorni dall'iniezione di sangue malarico (fatta il 7 ottobre del trascorso anno), quando ancora nessun fenomeno dava indizio dell'infezione. L'intensità della capacità agglutinante nei giorni successivi aumenta e raggiunge una notevole altezza, quando ancora la temperatura (T) è normale, e quando ancora non si vedevano parassiti nel sangue dell'individuo infetto. Il primo accesso febbrile coincide col titolo tredici della diluizione del sangue in cui avviene l'agglutinamento, il quale raggiunge il massimo nel giorno che segue il cessare del secondo accesso febbrile, quando cioè erano già stati somministrati i primi due grammi di chinina, e in coincidenza del primo reperto dei parassiti malarici nel sangue. Cessata la febbre, la capacità agglutinante va man mano attenuandosi e scompare dopo sedici giorni dal terzo leggero accesso febbrile. D'allora in poi il sangue del nostro ammalato non ha più presentato il fenomeno dell'agglutinamento. Questo esame, finora sempre negativo, viene ripetuto ogni settimana, e i risultati che otterremo da queste osservazioni saranno riportati nella successiva Nota.



Notiamo però che (come si vede dal diagramma) abbiamo sottoposto questo individuo a una lunga cura di chinina, che è stata sospesa appena scomparisce l'agglutinamento. Crediamo anzi che questo risultato si deve alla continuata cura chininica, poichè, limitando la somministrazione dell'alcaloide a soli pochi giorni,

l'agglutinamento non solo non scomparisce, ma dopo un breve periodo può da capo rinforzarsi.

Ciò è reso evidente dalla sopra riportata figura che esprime la capacità agglutinante (A) del sangue di un ammalato, affetto da febbre terzana estivo-autunnale, al quale amministrammo sette grammi di chinina nel periodo di cinque giorni consecutivi. Per effetto del medicamento la febbre e i parassiti scomparvero, ma la capacità agglutinante (A) dopo essersi abbassata, si rialzò, senza che durante questo innalzamento le condizioni di salute del malato accennassero a peggiorare. Egli, anzi, seccato per le continue punture che gli facevamo, e costretto dai suoi affari, lasciò l'ospedale, partendo per il suo paese natìo. Ciò disgraziamente c'impedì di seguire tutto il decorso della curva dell'agglutinamento. Da essa avremmo appreso se l'aumento postumo della capacità agglutinante era foriero di una nuova elevazione di temperatura e di una nuova invasione parassitaria. Questa quistione resta così indecisa, ma noi speriamo di potere continuare queste ricerche su larga scala, nella speranza che il nuovo fenomeno da noi scoperto, venga in aiuto per la diagnosi, la cura e la guarigione completa della malattia. Se infatti riusciremo a dimostrare che finchè c'è potere agglutinante, l'organismo deve ritenersi infetto, e che la scomparsa del fenomeno invece viene per lo meno facilitata, come già abbiamo visto, mercè la somministrazione continua della chinina, la difficoltà di ottenere la guarigione definitiva dei malarici, in guisa cioè che in essi più non avvengano le recidive, dovrebbe ritenersi superata.

Non vogliamo terminare questa Nota senza far notare quanta importanza può assumere il fenomeno dell'agglutinamento messo in rapporto con le recenti scoperte sull'etiologia della malaria.

Stabilito che la malaria si prende con le punture degli anofeli, che questi s'infettano pungendo gli ammalati di malaria, che nei mesi d'inverno è difficile trovare un anofele infetto, che in questo periodo il depositario dei germi malarici per la nuova stagione è l'uomo in cui l'affezione non è stata combattuta o ha recidivato, da tutti è stata ritenuta necessaria la cura obbligatoria dei malarici nell'epoca in cui le punture degli anofeli non sono pericolose.

Il prof. Grassi nella sua ultima pubblicazione, dopo avere esposto il programma di un'esperienza che si propone di fare allo scopo di rendere immune gli abitanti di un grande territorio malarico, soggiunge che questa cura profilattica pare più facile di quel che non sia. Per lui, e a ragione, il gran scoglio su cui urtiamo si è che, secondo le sue esperienze, *i malarici recidivano nonostante che le loro semilune non si sviluppino più negli anofeli*. Nessun sintomo quindi finora possediamo per dichiarare guarito un individuo che non presenta più nel sangue i parassiti malarici, e non ha più elevazioni febbrili di temperatura, potendo questa e quelli ripresentarsi anche dopo più mesi; nè l'indicazione del Grassi di prevenire le recidive con una *settimanale amministrazione di chinina* ci pare sufficiente ad ottenere la guarigione.

Era necessario quindi che altri mezzi d'indagine ci fornisse la scienza per potere distinguere un malarico guarito da un altro che può recidivare. Uno di

questi mezzi crediamo di aver trovato nel potere agglutinante che presenta il sangue malarico mescolato a sangue umano normale, o a sangue di animali (es. cavia) che non possiedono potere agglutinante su quello di uomo sano. Questo metodo sperimentale di facilissima esecuzione, che ci auguriamo venga presto accettato non solo dagli studiosi della malaria, ma da tutti i medici pratici, può in date condizioni sostituirsi alla ricerca dei parassiti; per la quale ricerca non solo occorre la lente ad immersione, ma anche una pratica nel fare i preparati e nel saper trovare gli *emosporidi*, mentre per l'agglutinamento basta una lente a debole ingrandimento, e non fa bisogno di conoscere molta tecnica microscopica.

Il fenomeno dell'agglutinamento non è specifico della malaria; noi, p. es., l'abbiamo per caso riscontrato nel sangue di un individuo, il quale due giorni dopo cominciò a soffrire di febbre tifoidea, e possiamo supporre che questa proprietà sia probabilmente comune a tutte o a molte malattie infettive, ma ciò non toglie che essa riuscirà utilissima nello studio del decorso della malaria e per la cura razionale di essa; anzi dobbiamo aggiungere che in certi ammalati gravi dell'ospedale, in cui non si trovavano i parassiti, e che pur non ostante, per la presenza di altri sintomi, non si poteva escludere la malaria, l'assenza del potere agglutinante ci ha permesso di affermare che l'ammalato non moriva per infezione palustre, cio che poi venne confermato dalla necroscopia.

III.

Clinica Pediatrica della R. Università di Roma
diretta dal Prof. L. CONCETTI

Sull'azione terapeutica delle iniezioni endo-venose di iodio metallico

MEMORIA II.

Esperienze cliniche e relative ricerche di laboratorio nella scrofolo-tubercolosi infantile, nella infezione sifilitica e nel reumatismo articolare degli adulti

per il dott. L. M. SPOLVERINI
Assistente nella clinica ed aiuto medico negli ospedali.

(*Continuazione e fine, vedi fasc. 7*).

Il secondo gruppo di esperienze si riferisce ad adulti, e più particolarmente ad individui affetti da reumatismo articolare ad andamento cronico e da infezione sifilitica. Ho avuto cura di scegliere malati non comuni, vale a dire non tanto quelli che avessero bisogno di iodio, quanto coloro in cui il metodo ordinario di somministrazione dei medicamenti non aveva apportato alcun giovamento. La soluzione di iodio adoperata era del titolo seguente:

iodio metallico gm. 1.50;
ioduro di potassio gm. 5;
acqua distillata e sterilizzata gm. 100.

Le ricerche sono state eseguite nell'ospedale di Santo Spirito, sotto la direzione del mio primario prof. Bignami; ed esse sono esattamente riportate nelle seguenti storie cliniche.

OSSERVAZIONE VI. *Poliartrite cronica deformante.* — V. David di anni 37, impastatore di pane. Nulla dal lato ereditario: anche l'anamnesi remota è negativa, non è stato mai contagiato da morbi venerei. Circa la presente infermità il malato racconta che 16 anni or sono notò un gonfiore all'articolazione del polso sinistro dolente e fluttuante, per cui i movimenti rimasero notevolmente impediti ed un poco anche quelli della mano. Il dolore scomparve mercè una attiva cura iodica interna ed esterna, rimase il dolore che si risvegliava, nei movimenti limitati. Poco dopo comparvero successivamente nelle articolazioni del braccio destro eppoi in ambedue gli arti inferiori, nelle mani e nella spina dorsale dei dolori, accompagnati da lievi e fugaci edemi che si accentuavano durante i movimenti. Da allora in poi il male è andato progressivamente aumentando, perchè i movimenti si facevano sempre più limitati ed i capi ossei articolari si deformavano non ostante la cura medica continua (dieta speciale, sostanze antiuriche, bagni a vapore, bagni di sabbia calda, ioduro di potassio per bocca in forte quantità). In tali condizioni il 4 ottobre 1899 è accolto all'ospedale.

All'*esame obbiettivo* si notavano normali gli organi toracici ed addominali, solo il 2° tono del cuore sdoppiato. I movimenti attivi e passivi della testa sul tronco sono possibili, ma solo in modo limitato, e senza provocare dolore alcuno, invece avverte il paziente un senso di scricchiolio, come di cuoio, un po' rude, ciò che può essere percepito anche dalla mano dell'osservatore, posta sulle vertebre cervicali. All'ispezione degli arti superiori si nota subito una deformità a carico delle articolazioni non percettibile in quella della spalla, ma sensibile nel gomito, ancora maggiore nel polso e nelle ossa della mano, i cui capi articolari delle falangi sono ingrossati più di un terzo dell'ordinario. Da ciò la limitazione di tutti i movimenti ed in particolar modo delle dita della mano nel chiudere il pugno (la mano sinistra può essere chiusa solo per metà), invece i movimenti di estensione si compiono un poco meglio; tutti quanti però non provocano dolore, solo il solito senso di scricchiolio. Allo stesso modo si comportano i movimenti passivi. Anche l'ispezione degli arti inferiori fa notare presso o poco le stesse alterazioni a carico dei capi articolari delle ossa, già notate pei superiori: l'ingrossamento maggiore si avverte nei ginocchi e negli alluci di ambedue i piedi. I movimenti attivi e passivi degli arti inferiori sono tutti limitati, solo quelli coxo-femorali di sinistra sono meno possibili dei corrispondenti di destra, tanto che il paziente non riesce a mettersi la calza al piede sinistro. Anche i movimenti della colonna vertebrale riescono limitati. I riflessi tanto superficiali che profondi, la sensibilità generale, i sensi specifici, il senso e la forza muscolare sono tutti bene mantenuti. Nella deambulazione il paziente avverte dei dolori pungenti solo alla pianta dei piedi, ed un leggero gonfiore ai due malleoli, dopo avere camminato un poco: i passi sono incerti e difficilmente può scendere le scale. Disturbi corrispondenti si notano nelle mani specialmente se esse lavorano nel mestiere solito. Del resto la notte riposa abbastanza bene; le funzioni gastro-intestinali sono fisiologiche, lo stesso dicasi della defecazione e della minzione, sebbene l'orina sia un poco scarsa.

Pertanto visto che tutti i mezzi di cura adoperati fino ad ora erano rimasti infruttuosi (non ostante solo 15 giorni potesse rimanere all'ospedale), si stabilisce di fare le iniezioni endovenose iodo-iodurate, colla sola speranza di potere attivare un poco il ricambio materiale (se fosse possibile), di diminuire il dolore e nello stesso tempo di migliorare i movimenti rendendoli più liberi. Per altro durante i primi giorni, senza somministrare alcun medicamento, si tiene in osservazione l'infermo, notando che i disturbi a carico delle articolazioni (dolore, limitazione dei movimenti e gonfiore ai piedi) rimangono invariati, non ostante il riposo in letto; vi è apiressia completa, polse 70-74, respiro 26-28. La quantità di orina ha oscillato tra gli 830 e 940 cmc. *pro die* con peso specifico di 1018-1020 con reazione neutra ed assenza di sostanze anormali. Nel sangue: 5,000,000 di globuli rossi, 6000 leucociti, ed inoltre il 98 per cento di emoglobina; il peso del corpo è di kg. 58.

6 ottobre. 1ª iniezione endovenosa iodo-iodurata inoculando di un tratto 15 cmc. di soluzione (contenente soltanto di iodio metallico 21 cgm.). Al momento dell'operazione il malato non avverte alcun disturbo generale e neppure locale, se si toglie un poco di bruciore verso la fine, che però quasi subito scompare.

7 ottobre. Non si è presentato alcun disturbo consecutivo, nemmeno locale; neppure l'accenno di intolleranza iodica; funzioni gastro-intestinali normali, appetito persistente.

Nell'orina nulla di nuovo all'infuori di grande quantità di iodio, l'esame del sangue invariato, così pure il polso, il respiro, la temperatura non hanno subìto alcuna influenza dell'iniezione. 2ª iniezione endovenosa, introducendo questa volta 28 cgm. di iodio: e tutto l'inconveniente si riduce ad un senso di bruciore passeggero, un po' maggiore del solito, che si prolunga alquanto in alto lungo il decorso della vena.

8 ottobre. Apiressia completa, condizioni generali buone, orine aumentate (1010 cmc.); nel sangue 5,000,000 di globuli rossi ed emoglobina al 97 per cento. Localmente le vene sono indolenti, libere e spostabili, senza alcun segno di flogosi, ricoperte da pelle normale: solo si nota un indurimento delle pareti di ambedue le vene, in grado maggiore in quella iniettata per ultimo, e che si prolunga per un certo tratto nel senso della corrente, lasciando però che entro vi scorra il sangue senza difficoltà almeno apprezzabili. Il paziente poi dice di sentirsi meglio: infatti le mani possono essere chiuse in modo da formare un pugno, avvertendo solo dolori leggerissimi: così anche per gli arti inferiori, ove il gonfiore al collo del piede è molto diminuito: ciò che fino ad ora non si era verificato con le altre cure.

9 ottobre. Orina 1150 cmc. con iodio, ed assenza di urobilina; peso del corpo e condizioni di salute invariate. 3ª iniezione endovenosa di 21 cgm. di iodio.

10 ottobre. Nessun sintoma indicante intolleranza iodica: tutte le funzioni normali: appetito buono, diuresi aumentata, composizione del sangue stazionaria; i disturbi a carico delle articolazioni vanno sensibilmente diminuendo, tanto è vero che oggi il malato ha provato a camminare un poco e vi è riuscito senza quasi avvertire i dolori soliti. Le pareti venose delle 2 prime iniezioni si presentano come cordoncini, in cui però, almeno clinicamente, il sangue vi circola.

11 ottobre. Nelle orine ancora iodio. 4ª iniezione endovenosa di 21 cgm. di iodio; ed anche questa volta (sebbene l'operazione venga eseguita nella stessa vena in cui fu praticata l'ultima iniezione e quindi con pareti indurite), tutto procede in modo soddisfacente, non avvertendosi altro che il solito brnciore, ed una maggiore resistenza nel penetrare coll'ago la parete venosa.

12 ottobre. Le mani oggi possono essere chiuse in modo abbastanza spedito: di pari passo procedono le altre articolazioni che sono un poco più libere, specialmente quella della colonna vertebrale: il gonfiore leggero al collo dei piedi è scomparso. Orina 1350 cmc. con peso specifico di 1017. Nessun disturbo dipendente dalla cura così generosa.

13 ottobre. Orina senza albumina, ma con iodio: il paziente cammina discretamente, anche localmente nessun fatto degno di nota all'infuori dell'indurimento delle pareti venose. 5ª iniezione endovenosa di 21 cgm. di iodio.

15 ottobre. Continua il miglioramento generale e l'infermo si mostra soddisfatto della cura: esso domani è costretto ad abbandonare l'ospedale nelle seguenti condizioni: peso del corpo aumentato di 200 grammi, l'emoglobina del sangue al 95 per cento, diuresi notevolmente aumentata, orine normali. Il paziente può ora camminare anche per un tempo relativamente lungo senza più risentire dolore, specialmente ai piedi (mentre prima erano continui) e senza nemmeno gonfiore; le deformità dei capi articolari naturalmente sono rimaste invariate, ma i movimenti sono un poco più liberi, tanto che ora può chiudere con forza le mani e prendervi dei pesi. Nell'insieme quindi (tenuto conto delle condizioni del malato, della inutilità delle cure fatte precedentemente, e del tempo di degenza all'ospedale) si è ottenuto un miglioramento insperato.

Osservazione VII. *Reumatismo articolare ad andamento cronico.* — M. Francesco, di anni 52: non ha mai sofferto di morbi venerei: nel dicembre 1894 reumatismo poliarticolare acuto in forma grave (guarì dopo 3 mesi).

Abitando poi in ambienti umidi, nel luglio 1898 cominciò ad avvertire dei dolori ai piedi, che in seguito si estesero a tutti gli arti inferiori ad anche superiori, con carattere ora urente ed ora invece pungente, persistenti anche nel letto, e che diminuivano col riposo, mentre durante la deambulazione si facevano tanto intensi da costringere il malato a doversi riposare anche dopo fatti pochi passi. Si curò con ioduro di potassio a dosi generose per circa 8 mesi senza notevole miglioramento, solo un po' sensibile negli arti superiori e manifestatosi poco dopo cominciata la cura, che anzi i dolori pel resto del corpo andarono aumentando. Nel maggio 1899 fece 15 iniezioni sottocutanee (sembra di mercurio), però senza giovamento alcuno. Nell'estate ha fatte bagni a vapore, ma con esito negativo, tanto che poi è sopraggiunto anche gonfiore al collo dei piedi. In queste condizioni nel settembre 1899 fu ricoverato all'ospedale, da dove, dopo un mese di cura con ioduro di potassio e bagni a vapore, volle uscire nelle stesse condizioni in cui era entrato. Per altro, continuando il male, il 21 dicembre 1899 fu ricoverato nel nostro riparto.

Esame obbiettivo. Nella bocca stomatite aftosa. Polmoni leggermente enfisematici. Cuore con lieve ipertrofia dalla parte destra; il 1° tono parafonico, sdoppiato ed alla fine accompagnato da un leggiero soffio non rude, il 2° tono rinforzato nella polmonare. Fegato e milza normali e così il sistema glandolare.

Nel riposo in letto i movimenti attivi e passivi di tutti gli arti si compiono abbastanza

bene, ma assai spesso si provoca un leggiero dolore. Non si notano atrofie o deformità, nemmeno dei capi articolari, piuttosto una certa rigidità. La pressione tibio-astragalica risveglia dolore. Invece durante la deambulazione o lo stare in piedi, il malato è tormentato dai dolori (alle volte addirittura come crampi), in particolar modo nelle dita dei piedi e nelle ginocchia, per cui i movimenti vengono impediti e si manifesta il gonfiore nella regione malleolare, tanto che il paziente è costretto a mettersi seduto quasi subito. Stando in letto, se avverte un po' di freddo, si risvegliano i dolori. Del resto la sensibilità, i riflessi, gli organi dei sensi specifici, la minzione e la defecazione normali. Funzioni gastro-intestinali buone, stato generale un po' scadente, pannicolo adiposo assai scarso.

Visto pertanto che nel nostro paziente la cura ordinaria, anche bene applicata, non ha corrisposto, si stabilisce di praticare le iniezioni endovenose di iodio. Durante i primi 4 giorni l'infermo è tenuto in osservazione senza alcun medicamento o vitto speciale. Così si può notare che non ostante il riposo in letto, i disturbi a carico, in specie, degli arti inferiori (dolore, gonfiore ai piedi, impossibilità di camminare e di stare in piedi) rimangono invariati; apiressia completa, polso e respiro normali; orina cmc. 1300-1500, assenza di zucchero e di indacano, albumina $^1/_4$ $^0/_{00}$ ed al sedimento nulla che indichi un processo flogistico del rene. L'esame del sangue dà l'80 per cento di emoglobina: il peso del corpo è di kg. 53. 200.

25 dicembre. 1ª iniezione endovenosa di cgm. 21 di iodio metallico. Durante l'operazione il malato avverte un bruciore locale, che si irradia un po' lungo il decorso della vena, specie alla fine, però assai fugace; non si ha alcun disturbo generale nè immediato, nè consecutivo.

26 dicembre. Nulla di nuovo. 2ª iniezione endovenosa simile alla precedente.

27 dicembre. Questa mane il paziente avverte meno i dolori a carico degli arti inferiori. Nessun disturbo locale, solo ambedue le pareti venose un po' indurite, però lasciano circolare il sangue. L'albumina nelle orine non è aumentata, urobilina assente, sedimento negativo; emoglobina invariata. Nessun accenno di iodismo: riposo esclusivo in letto.

28 dicembre. Miglioramento sensibile nelle condizioni generali, i dolori spontanei a carico degli arti inferiori diminuiti, tanto che nella notte ha riposato, anche l'edema malleolare tende a regredire. Le altre funzioni tutte fisiologiche: nell'orina ancora iodio. 3ª iniezione endovenosa di cgm. 21 di iodio.

29 dicembre. I dolori sono presso che scomparsi durante il riposo, e l'edema malleolare è rimasto leggiero nel piede sinistro. Localmente tutto procede bene, perchè le pareti venose si palpano solo indurite dal punto dell'inoculazione in su per un tratto di cm. 10-14, senza alcun segno flogistico. Orine invariate anche per l'albumina, l'emoglobina 80 per cento. Nessun disturbo generale prodotto dallo iodio. 4ª iniezione di iodio (cgm. 21) simile alle precedenti.

30 dicembre. Oggi il paziente si sente abbastanza bene, tanto che non avvertendo più dolori, ne gonfiori ai malleoli, gli viene concesso di alzarsi per breve tempo da letto: ed in tal modo dopo tanto tempo ha potuto camminare ed è stato in piedi per circa tre quarti d'ora senza disturbi, solo un poco d'indolenzimento. Del resto la diuresi è aumentata, il sangue ed il peso del corpo invariato: localmente a carico delle vene inoculate nulla di nuovo. Si vuole provare a sospendere per qualche giorno le iniezioni e si somministra intanto ioduro di potassio (gm. 2 *pro die*) per bocca.

2 gennaio. In questi tre giorni non si è constatato alcun altro miglioramento (tanto che il paziente richiede da sè stesso le iniezioni): che anzi la leggiera stomatite esistente al suo ingresso all'ospedale ora si è riacutizzata (l'infermo assicura che in questi ultimi tempi tutte le volte che prendeva ioduro ritornava la stomatite, mentre durante le iniezioni non l'ha mai avvertita). Si prescrive un colluttorio di clorato di potassa e si sospende lo ioduro. 5ª iniezione endovenosa di cgm. 21 di iodio, oggi il senso di bruciore non è stato avvertito.

4 gennaio. Adesso il malato si alza ogni giorno, cammina e sta in piedi varie ore, solo avvertendo in ultimo un leggiero dolore al piede destro: del resto tutti gli altri disturbi sono scomparsi, compreso il gonfiore. Anche la stomatite è quasi cessata non ostante la iniezione di iodio. Sebbene si somministri vitto comune, l'albumina nelle orine è rimasta sempre invariata e nulla nel sedimento: anche dopo 52 ore vi si rinvengono traccie di iodio. 6ª iniezione endovenosa simile alle precedenti.

6 gennaio. Il paziente asserisce di non avvertire più alcun disturbo. 7ª inezione endovenosa di cgm. 21 di iodio.

9 gennaio. Il nostro infermo sentendosi bene domanda di abbandonare l'ospedale per affari. Si tiene in osservazione per altri giorni, e gli si pratica ancora l'8ª iniezione endovenosa, adoperando una vena precedentemente inoculata, e tutto procede senza disturbi e difficoltà; fino a che il 15 gennaio il paziente vuole assolutamente uscire. Del resto i disturbi obbiettivi più manifesti negli arti inferiori sono scomparsi da vari giorni, lo stesso dicasi dei subbiettivi (dolori, stanchezza, ecc.), a quanto asserisce il paziente stesso, ciò che conferma come la deambulazione ora si faccia senza stenti o sofferenze almeno visibili. La

diuresi si è riattivata; l'emoglobina sembra leggermente diminuita, 75 per cento; il peso del corpo aumentato di gm. 235. A carico delle vene inoculate si nota, come al solito, solo un manifesto indurimento delle loro pareti, anche il sangue nel circolare non incontra ostacoli (almeno non vi è alcun segno): nè si avverte alcun che di speciale nel punto d'inoculazione.

Si rivede il malato anche in seguito (dopo 3-4 mesi) e sempre in buona salute, secondo quanto egli pure afferma.

Osservazione VIII. *Sifilide cerebro-spinale. (Pachimeningite spinale, meningite cronica basilare sifilitica).* — G. Giacomo, di anni 60. Padre alcoolista. A 10 anni ebbe un primo attacco di epilessia (convulsioni, caduta in terra, schiuma dalla bocca, perdita di orine e di feci) che si ripetette 5-6 volte nell'anno e poi scomparve. A 25 anni febbri malariche, che durarono 15 mesi. In questa epoca si infettò di blenorragia. eppoi di lues (racconta l'infermo di avere avute ulcere, eruzioni cutanee e caduta dei peli, cefalea notturna, dolori per le ossa, ecc.) che non fu curata: e difatti questi sintomi cedettero solo dopo un anno. In seguito adenite inguinale destra che scomparve dopo due mesi dietro applicazione di pomata mercuriale. A 33 anni ricomparvero i dolori ossei notturni e cefalea, che migliorarono dopo la somministrazione di ioduro di potassio. Due anni dopo gomme cutanee e d'allora in poi tali dolori non lo hanno più abbandonato, non ostante la cura di ioduro a piccole dosi.

Nell'estate del 1897 ritornò un nuovo attacco epilettico, che poi si è ripetuto per altre quattro volte. Narra il paziente che cinque mesi fa cominciò ad essere tormentato da un dolore osseo interno che partendo dal cingolo scapolo omerale sinistro si irradiava fino alla mano, dolore che persiste tutt'ora e che come al solito si esacerba verso sera. Or sono quattro mesi, una mattina fu colpito nel pieno benessere da uno sturbo, caratterizzato dalla perdita del lume dagli occhi, senso di debolezza, sudore freddo, senza perdita di coscienza o di orina e solo fu costretto a sedersi, perchè non poteva rimanere più dritto; in mezz'ora tutto era cessato. Tutto ciò si ripetette nello stesso modo dopo un paio di mesi. Nel tempo trascorso tra il primo e il secondo sturbo il malato si accorse che non poteva più parlare speditamente come prima, ciò che dura anche al presente. Da un paio di mesi il paziente avverte che vede gli oggetti doppi in certe posizioni; e da una venticinquina di giorni la testa è molto confusa e non si può più curvare per il dolore alla spina dorsale. In tali condizioni il giorno 31 ottobre 1899 è ricoverato all'ospedale.

Esame obbiettivo. Allo stato di riposo si nota una tendenza dell'occhio destro a ruotare verso l'interno: tutti i movimenti per altro sono conservati tanto all'esplorazione mono che binoculare. Solo nel guardare in alto l'occhio sinistro devia un poco verso l'interno. Il malato vede due oggetti quando guarda con ambedue gli occhi verso sinistra: allora l'immagine vera è veduta coll'occhio sinistro e la falsa col destro un poco più in alto della sinistra. Faciale superiore integro. Nell'atto di digrignare i denti si nota che la plica naso labiale di destra è più profonda della sinistra.

Nulla a carico dei movimenti attivi e passivi dell'arto superiore destro: nel sinistro i passivi offrono una certa resistenza, gli altri sono tutti possibili, ma la forza muscolare è molto scarsa. Gli arti inferiori non presentano atteggiamenti speciali, i movimenti attivi e passivi completi, ma si compiono con eccessiva lentezza: forza muscolare scarsa. Il paziente cammina a passi piccoli e ravvicinati sollevando poco i piedi. Ogni due o tre passi piega leggermente il ginocchio sinistro senza mai cadere: non vi è il sintoma di Romberg. I riflessi tendinei superiori mancano, vivaci i rotulei, massime a destra; lo stesso i cremasterici, invece tardi i plantari e mancanti gli epigastrici ed addominali. Ambedue le pupille sono uguali, di media grandezza e reagiscono bene alla luce. Il paziente è tormentato da dolori che sono più forti la notte, colpiscono le coscie, rimangono da 30-40 minuti ed hanno il carattere di coltelli; così pure dolori intensi che dalla regione cervicale scendono nel braccio sinistro, e talvolta anche con senso di fascia attorno al corpo. La compressione dei nervi crurali è dolorosa, così pure quella delle doccie vertebrali, specialmente in corrispondenza della regione dorsale e lombare. Minzione e defecazione normali.

Le impressioni tattili, termiche e dolorifiche sono avvertite meglio a destra che a sinistra, ciò avviene anche nelle mucose. L'infermo asserisce di vedere meglio coll'occhio destro che col sinistro: nel primo i colori ed il *visus* sono normali, nel sinistro diminuita l'*acuties* e vede il verde = al nero, il giallo di diverso tono = al bianco. L'esame oftalmoscopico è negativo. Anche l'odorato è affievolito a sinistra. L'udito è diminuito a sinistra *usque ad cuncam;* da questo lato non avviene la trasmissione dei suoni attraverso le ossa. I sapori sono percepiti con ritardo e poco intensamente.

L'esame elettrico non fa rilevare alcun che di speciale. Gli organi interni, tanto toracici che addominali, appaiono normali, solo un leggero grado di enfisema polmonare. Funzioni gastro-intestinali buone: pannicolo adiposo scarso, masse muscolari discretamente conservate, però l'arto superiore sinistro è un po'atrofico a confronto del destro.

Il paziente è stato tenuto i primi giorni in osservazione, somministrandogli anche dello ioduro di potassio con nessun giovamento, ma poi, vista la gravità del caso e la necessità

di intervenire il più presto possibile per evitare altri danni, si stabilisce di fargli le iniezioni endovenose di iodio metallico colla solita formola, però per quel numero che sarà possibile, visto che il sistema venoso è poco sviluppato. Le orine si mostrano normali, solo il peso specifico è basso (1006): nel sangue si rinviene l'80 per cento di emoglobina con 4,500,000 globuli rossi e 5000 globuli bianchi: il peso del corpo è di kg. 58.350.

5 novembre. 1ª iniezione endovenosa di 21 cgm. di iodio metallico. Tutto procede come tante volte è già stato descritto nei casi precedenti.

7 novembre. Stato generale invariato. 2ª iniezione endovenosa di 21 cmg. di iodio.

9 novembre. Nessun accenno di intolleranza iodica. Il paziente questa notte ha potuto dormire senza essere molestato dai soliti dolori fieri, specialmente ossei, persistono però invariati la cefalea e tutti gli altri sintomi.

Nel luogo di inoculazione nulla di speciale, tranne il solito indurimento delle pareti venose, indolenti, con pelle normale e senza ostacolare la circolazione sanguigna. 3ª iniezione uguale alle precedenti. Dopo due ore l'esame del sangue ha dato i seguenti risultati: emoglobina 77 %; globuli rossi 4,200,000; globuli bianchi 5000; nelle orine molto iodio e null'altro: il peso del corpo fino ad ora invariato.

11 novembre. Funzioni gastro-intestinali sempre buone, appetito discreto; localmente tutto procede come negli altri casi. Continua però il miglioramento in specie per ciò che riguarda i dolori ossei diffusi, invece persiste la cefalea ed il dolore lungo i tronchi nervosi; il paziente è più sollevato, ora riposa un poco la notte e dice di sentirsi la testa meno confusa. 4ª iniezione endovenosa di cgm. 21 di iodio metallico.

13 novembre. Nelle orine sempre iodio, ed assenza di urobilina. Abbastanza sensibile il miglioramento nello stato generale. Incomincia a rendersi difficile il praticare l'iniezione endovenosa per mancanza di vene adattate e bene visibili, tanto che la 5ª si deve fare su di una vena precedentemente inoculata e quindi ci limitiamo ad inoculare soli cgm. 14 di iodio.

15 novembre. La diuresi sempre normale, localmente nulla di nutevole oltre l'indurimento delle pareti venose. La cefalea è solo leggermente diminuita; mentre gli altri dolori articolari, compresi quelli della colonna vertebrale, quasi scomparsi, molto migliorata la rachialgia e anche la compressione dolorosa dei tronchi nervosi. L'infermo ora la notte riposa discretamente; la deambulazione è un pochino meno incerta; gli altri sintomi, dipendenti più particolarmente dalla meningite cronica basilare sifilitica, ancora quasi nulla risentono l'azione della cura specifica nel senso di migliorare notevolmente, ma intanto non hanno più continuato a peggiorare. È altresì diminuita assai la confusione mentale, il malato parla meglio e sta più sollevato anche moralmente. 6ª iniezione endovenosa di cgm. 21 di iodio metallico.

17 novembre. Si rinviene ancora iodio nelle orine; nel sangue vi è il 70 75 % di emoglobina. Le pareti delle vene indurite sono indolenti e pervie.

Le condizioni generali del paziente continuano a migliorare: è scomparso anche il forte dolore alla spalla sinistra, e pure la cefalea notturna tende a diminuire; sono del tutto invariati i disturbi a carico degli organi dei sensi specifici.

Per altro a causa della mancanza di vene si è costretti a sospendere le iniezioni; del resto si ritiene che ciò si possa fare in vista del notevole miglioramento conseguito in sì breve spazio di tempo e quindi del pericolo scongiurato, almeno prossimo, di danni gravi. Però si continua a sorvegliare l'infermo ed a tenerlo in cura, somministrando gm. 3 *pro die* di ioduro di potassio. Dopo una diecina di giorni di tale cura il paziente torna di nuovo a peggiorare ed a poco a poco ricompare la cefalea intensa, i dolori ossei e tutti gli altri disturbi esistenti all'epoca del suo ingresso all'ospedale, sebbene in grado minore. Allora si aumenta lo ioduro (gm. 4 *pro die*) e si ordinano ancora le frizioni di pomata mercuriale. In tal modo trascorsero altri 25 giorni, senza però che sopragginngesse alcun miglioramento (tanto che durante la notte per farlo riposare si è costretti ad iniettargli l'eroina) non ostante sia sopravvenuta anche una discreta stomatite pel soverchio mercurio introdotto, che quindi viene sospeso. Oltre a ciò le pareti delle poche vene inoculate si mostrano ancora indurite, nè è possibile eseguire per ora nuove iniezioni endovenose. Il paziente è di nuovo abbattuto, è costretto di stare sempre in letto, e si trova nelle identiche condizioni di quando fu accolto all'ospedale. Si continua a somministrare solo ioduro. Dopo 10 giorni (31 dicembre 1899) che tutto rimane invariato si ritenta la cura mista, questa volta però facendo le iniezioni sottocutanee di sublimato corrosivo (centgm. 1 ogni giorno). Così si giunge alla fine di gennaio 1900 senza miglioramento apprezzabile; solo verso la metà di febbraio l'infermo cominciò a stare un poco più calmo, perchè i dolori andavano un poco cedendo, ma persistevano gli altri sintomi.

Alla fine di marzo il paziente volle abbandonare l'ospedale in condizioni un poco migliorate, perchè i dolori ossei e lungo il percorso dei nervi erano molto diminuiti, persistevano invariati i disturbi a carico degli organi dei sensi specifici, la deambulazione sempre incerta, la confusione mentale non più tanto accentuata. A carico delle vene inoculate ancora si percepiva l'indurimento delle pareti, sebbene in grado minore dei primi tempi.

OSSERVAZIONE IX. *Infezione malarica cronica. Lues (Osteo periostiti multiple sifilitiche delle costole e dello sterno. Gomme cutanee. Orcheo epididimite sinistra).* — F. Francesco, di anni 43. Eredità ed anamnesi remota negativa; a 25 anni infezione malarica presa ad Ostia e durata 5 anni; poi in seguito tornarono di nuovo febbri. 4 anni fa si infettò di blenorrea e di ulceri, che guarirono dopo due mesi in seguito ad una cura energica mercuriale. Dopo circa 10 mesi si manifestarono dolori osteocopi, che si esacerbavano verso sera ed allora gli furono praticate 40 iniezioni: difatti migliorò. L'altro anno notò nella coscia sinistra un noduletto, che finì per ulcerarsi, facendo uscire poco materiale purisimile, tali noduli in seguito si ebbero anche sull'addome, sulle gambe e sull'altra coscia, come anche presentemente.

Al principio di quest'anno sono ritornati fieri i dolori osteocopi ed inoltre un notevole ingrossamento delle ghiandole inguinali ed ascellari. Nell'agosto 1899 ha cominciato ad avvertire un dolore diffuso a tutte le ossa del torace, che è andato gradatamente aumentando fino al punto di riuscire dolentissimo anche ad una pressione minima, ed inoltre anche il testicolo destro si è andato ingrossando. In tali condizioni il 26 ottobre 1899 fu ricoverato all'ospedale.

Esame obbiettivo. — Leggera stomatite. Polmoni normali, solo le profonde inspirazioni provocano dolore al torace. Cuore sano, leggermente accentuato il 2° tono sulla polmonare. Degli organi addominali il fegato si trova nei limiti fisiologici; la milza invece è enormemente ingrandita, giungendo in alto al VI spazio intercostale ed in basso fino a tre dita trasverse ad disopra della spina iliaca anteriore superiore. Sulla cute dell'addome nulla di importante. La palpazione dello sterno provoca acuto dolore a cominciare dall'angolo del Louis fino all'apofisi ensiforme. Scorrendo lungo le costole della parte sinistra del torace a principiare dalla loro inserzione nello sterno fino alle vertebre si nota che il dolore si risveglia sulla 6ª costola per un tratto, che va dalla parasternale all'ascellare anteriore: a destra invece la pressione è dolorosa sulla 4ª e sulla 5ª costola; così pure è dolente l'apofisi spinosa della X e XI vertebra dorsale. Tale dolorabilità, anche spontanea, del torace non permette all'infermo nè di tossire, nè di mettersi seduto sul letto, se non è aiutato, nè di respirare profondamente. Nei punti così dolenti si avverte un leggero ingrossamento della parte abbastanza duro. Nessuna deformità a carico degli arti superiori ed inferiori. Accanto a tessuto cicatriceo della forma e grandezza di un cece, nelle coscie si notano dei noduletti arrossati, coperti al centro da una crosta spessa, nerastra ed all'intorno da squamette biancastre facilmente distaccabili. Distaccata la crosta si vede una ulcerazione come un centesimo a margini sollevati e netti ricoperta da un materiale purisimile con fondo in parte lardaceo e granulazioni sanguinanti. Un nodulo simile si trova anche sull'avambraccio destro: essi datano da più di due mesi e non sono stati mai curati.

Sulla superficie anteriore dello scroto si notano varie cicatrici di grandezza e forma variabile, di antica data con tessuto biancastro al centro e pigmento alla periferia. Il testicolo destro, indolente ad una palpazione lèggera, è lievemente ingrossato e verso la sua metà presenta un piccolo nodulo duro, non spostabile, che fa corpo col testicolo stesso: il sinistro invece si presenta grosso come una mela di media grandezza, è dolente in ispecie in corrispondenza di alcuni noduli, che si riscontrano nel suo corpo e più numerosi verso l'ilo di esso, nonchè nell'epididimo, noduli abbastanza grossi, non spostabili, duri e che rendono la superficie bernoccoluta. Non sembra vi sia versamento di liquido nella vaginale. Le glandole linfatiche si palpano ovunque coi caratteri specifici dell' infezione. Stato generale del malato scadente: pannicolo adiposo poco conservato: funzioni gastro-intestinali normali: l'infermo è moralmente abbattuto, poco può riposare la notte specialmente pei dolori a carico della cassa toracica, che si esacerbano appunto verso sera, senza contare la cefalea e quelli osteocopi vaganti pel resto del corpo.

Si stabilisce di intraprendere subito la cura delle iniezioni endovenose di iodio, vistane l'urgenza, tenuto conto non solo delle lesioni multiple e dei forti dolori, ma anche dello stato morale del paziente, il quale è abbattutissimo perchè tormentato e preoccupato dalla malattia. Qui però si crede conveniente inoculare contemporaneamente allo iodio anche il mercurio e perciò ci serviamo, oltre che della comune soluzione iodica, anche della seguente: iodio metallico gm. 1.50; ioduro di potassio gm. 6; protoioduro di mercurio cgm. 10; acqua distillata gm. 100. Prima si praticano le ricerche nelle orine, le quali si mostrano normali, l'emoglobina nel sangue è scarsa 60 per cento, ed il peso del corpo di kg. 56.140. Il paziente poco vuole nutrirsi anche perchè molto preoccupato del suo stato di salute.

28 ottobre. 1ª iniezione endovenosa di 10 cgm. di iodio metallico senza mercurio; l'operazione procede bene come quelle più volte descritte nei casi precedenti. Verso sera la febbre sebbene leggiera (37.8), torna come gli altri giorni, non ostante anche l'esame del sangue per rapporto alla malaria sia stato negativo. Per fare riposare durante la notte il nostro infermo, gli si somministra del sulfonal.

29 ottobre. Identiche condizioni di ieri: respiro un po' frequente, perchè a causa del dolore esso deve essere superficiale. Localmente nel punto di inoculazione nulla di nuovo. 2ª iniezione endovenosa di 5 gm. della soluzione contenente solo iodio metallico (e quindi

7 cgm. di iodio), e di 5 gm. della soluzione contenente anche protoioduro di mercurio (e quindi 7 cgm. di iodio e 50 mmgm. di protoioduro di mercurio). Anche questa volta l'inoculazione procede bene solo il bruciore è un poco maggiore. Le orine visitate dopo 4 ore, all'infuori di abbondante iodio, non hanno presentato nulla di speciale, urobilina assente; anche l'esame del sangue invariato.

30 ottobre. Questa notte il paziente a differenza delle altre ha potuto riposare un poco, essendo diminuiti i dolori osteocopi e la cefalea, e persistendo invariati quelli toracici, nonchè le condizioni del testicolo e l'eruzione cutanea. Esso è sempre molto debole ed ha ripugnanza al cibo. Dell'ultima iniezione fatta non si è avuto alcun disturbo nè generale, nè locale nel punto di inoculazione, solo le pareti della vena della 1ª iniezione sono un poco indurite. 3ª iniezione endovenosa di 5 gm. della soluzione contenente anche protoioduro di mercurio. Questa sera la febbre non è più tornata (37.1), ed i dolori generali con la cefalea meno sensibili, tanto che non gli si prescrive il solito sulfonal.

31 ottobre. Il paziente questa notte ha riposato senza disturbi dopo tanto tempo. Incomincia a stare più calmo visto tale miglioramento; i dolori diffusi non li avverte più, la palpazione dello sterno sembra pure essa meno dolorosa, difatti può respirare e tossire più liberamente, può rivoltarsi sul letto; tutto ciò che fino a due giorni fa era impossibile. Anche il testicolo sinistro è meno dolente ed è già evidente l'accenno ad una diminuzione di volume. Nessun segno di intolleranza iodica o disturbi da mercurio: le pareti delle vene ultime inoculate cominciano ad indurirsi, ma senza alcun segno di flogosi. 4ª iniezione endovenosa di 10 gm. della soluzione contenente anche protoioduro di mercurio (quindi di 1 cgm. di questo); gli ultimi cmc. provocano vero dolore, che cede dopo un paio di minuti: pel resto nulla di speciale. Anche questa sera apiressia completa.

1 novembre. Continua il miglioramento molto rapido, quasi a vista d'occhio. Notte tranquilla: dolori scomparsi, si riesce a provocarli solo leggermente premendo sulla 6ª costola a sinistra. Anche le gomme cutanee, non ostante una cura negativa (non sono state medicate per niente, lasciandovi sopra le croste), si vede che tendono alla guarigione, perchè l'alone rosso attorno va diminuendo ed insieme anche l'infiltrazione, mentre il fondo dell'ulcera comincia a detergersi. Notevolissimo e quasi incredibile il miglioramento dei testicoli, essi sono del tutto indolenti, il sinistro (che fino dal settembre si andava ingrossando) ora invece va diminuendo e di molto giorno per giorno. Il paziente dopo ciò si è tranquillizzato, tanto che ora gli è tornato anche l'appetito, si alza da letto. Il peso del corpo è fino ad ora rimasto invariato: nelle orine non si è mai rinvenuta nè albumina, nè urobilina, solo iodio e mercurio, la quantità ha oscillato tra 1600-1800 cmc. *pro die*: l'emoglobina del sangue è il 60 per cento. Tutte le altre funzioni non hanno subìto variazioni apprezzabili, solo adesso anche il respiro si è regolarizzato. Fino ad ora non si è presentato alcun disturbo nè generale nè locale, dovuto allo iodio e mercurio introdotto. 5ª iniezione endovenosa di soli 4 gm. della soluzione iodo-iodurata con protoioduro di mercurio, e ciò perchè essa è riuscita dolorosissima, avendola ripetuta su di una vena precedentemente inoculata; si è trovato forte ostacolo nello spingervi il liquido, giacchè sembra che la vena non sia più bene pervia: di fatti si avverte uno speciale indurimento nel punto della inoculazione precedente. Però il dolore ben presto cessa e non si nota altro.

2 novembre. Condizioni generali buone. Sempre apiressia, dolori ovunque scomparsi anche alla pressione: continua il miglioramento delle gomme cutanee e dei testicoli. In vista di ciò e del medicamento che ancora abbondante si ritrova nelle orine per oggi si sospende l'iniezione per lasciare riposare il paziente.

3 novembre. Notte tranquilla. Il fondo delle gomme si è deterso, si ricoprono con cerotto; il testicolo sinistro è quasi normale per grandezza, solo residuano dei noduli di indurimento in corrispondenza dell'ilo. 6ª iniezione di 5 gm. della soluzione iodo-iodurata semplice: dolore passeggero in fine dell'operazione.

5 novembre. Continua il miglioramento: nessun disturbo dipendente dalla cura: l'infermo desidera più vitto. Avverte solo un poco di dolore in corrispondenza della milza così ingrandita (ma ciò dipende evidentemente dall'infezione malarica cronica). Le gomme cutanee sono quasi del tutto cicatrizzate da sè stesse: nei testicoli si avvertono quei noduli induriti in corrispondenza dell'epididimo, dipendenti però dall'epididimite blenorragica pregressa bilaterale. Orine normali, ancora con iodio, l'emoglobina del sangue al 64 per cento: il peso del corpo aumentato di 150 gm. Si vuole ripetere la 7ª iniezione di iodio con mercurio in una vena precedentemente inoculata e con le pareti indurite, ma come l'altre volte l'operazione non riesce completa giacchè s'incontra difficoltà nello spingervi dentro il liquido.

7 novembre. Si può dire che tanto i segni subiettivi, che obiettivi della lues sono scomparsi: il paziente ora non si sente altro che debole e quindi in vista anche della malaria pregressa si somministra del ferro con arsenico. Non essendovi più ora l'urgenza di una cura rapida, si sospendono le iniezioni e si prescrive dello ioduro di potassio (gm. 2 pro die) e qualche frizione di pomata mercuriale. L'infermo in tale modo è trattenuto altri 10 giorni all'ospedale, poi desiderando di uscire, gli si raccomanda che continui ancora tale cura. Esso ora sta bene e solo residuano il tumore di milza malarico: pel resto il peso del corpo

è già cresciuto di 700 gm.; le orine ed il sangue sono invariati. Localmente le pareti venose inoculate sono indurite, e sebbene non vi siano nè segni di flogosi, nè di stasi, pure non si può dire se il sangue in tutte le vene iniettate continui a circolare anche oltre il punto di inoculazione, anzi in taluni punti sembra di no, perchè la vena, mentre dal punto dell' inoculazione in sotto è turgida, da qui verso la direzione della corrente è floscia e come se fosse vuota di sangue. Del resto non si sono mai avuti disturbi nè locali nè generali, nemmeno minimi.

Dall'esposizione ora fatta delle singole ricerche cliniche, eseguite su 9 casi, risulta evidente come essi sieno stati minutamente studiati, essendosi tenuto conto anche dei più piccoli fatti, sia favorevoli che dannosi. Ed ecco perchè le storie cliniche sono riferite così dettagliate ed all'apparenza forse anche in modo soverchio, ma io ho stimato prudente il farlo in considerazione sopra tutto che trattandosi di esperienze nuove e che a prima vista potrebbero sembrare troppo azzardate, era necessario osservare tutto perchè anche gli altri potessero poi giudicarlo con cognizione di causa.

Orbene, l'impressione che se ne riceve è certo favorevole, nel senso che i risultati finali ottenuti sono stati assai buoni ed incoraggianti: essi si sono verificati in un periodo di tempo brevissimo ed in certi casi (ad es. reumatismo articolare ad andamento sub-cronico) sono stati veramente superiori ad ogni aspettativa.

Ma cerchiamo di trarre conclusioni più precise dallo studio dei nostri casi: perciò consideriamo in breve i risultati ultimi riguardanti ciascun gruppo di malattie.

4 sono stati i bambini (reazione della tubercolina positiva) affetti da peritonite tubercolare con ascite più o meno abbondante, i quali furono assoggettati alla cura delle iniezioni endovenose iodo-iodurate: uno di essi, perchè affetto contemporaneamente anche da enterite tubercolare (osservazione II) dopo poco più di tre mesi di degenza nella clinica è morto, e la autopsia ha confermato la diagnosi. Degli altri tre: due sono usciti guariti almeno clinicamente (tanto è vero che riveduti in seguito godevano buona salute) dopo soltanto un mese e mezzo circa di degenza in clinica, avendo praticato 8-10 iniezioni endovenose di 5 cgm. di iodio metallico ciascuna. Il rimanente (osservazione IV) dovette dopo 5 iniezioni sospendere la cura perchè le vene inoculate si arrossavano e rimanevano dolenti per ragioni che sfuggono alla nostra investigazione (idiosincrasia iodica?), sebbene non sopraggiungesse mai alcun inconveniente, nè febbre; e tutto poi scomparisse in due o tre giorni con l'ajuto d'impacchi semplici caldo-umidi. Per altro dietro le iniezioni, anche in quest'ultimo, si era già notato un grande miglioramento dei fatti peritoneali, giacchè (come si può vedere dal diario riferito) il liquido dell'addome mentre diminuiva in seguito alla introduzione dello iodio, ben presto aumentava quando questa veniva sospesa, eppoi tornava a scomparire rapidamente col riprendere della cura. Del resto anche il bambino morto per enterite tubercolare aveva da

principio sensibilmente migliorato dei fatti peritoneali; nè deve poi recare meraviglia l'esito letale, giacchè contro l'enterite tubercolare almeno fino ad ora siamo completamente disarmati, mentre abbiamo più mezzi e di efficace risultato per le altre forme di tubercolosi, che però sieno, come suol dirsi, coperte. Infatti è risaputo, anche anticamente, che quelle manifestazioni tubercolari, che si trovano isolate in organi chiusi e non a contatto col mondo esterno (e perciò quasi preservate dall'azione cumulativa prodotta dall'intervento di altri germi o delle loro tossine) possono abbastanza facilmente, ed in specie in giovani soggetti, guarire, come difatti avviene, coll'aiuto di speciali medicamenti (tra cui sovrano lo iodio metallico) e di vitto buono: mentre le altre forme di tubercolosi, così dette scoperte, conducono più o meno presto alla morte.

Il miglioramento poi dei nostri piccoli infermi si è iniziato assai presto (in media dopo la 3ª iniezione); esso sotto l'influenza della cura è andato sempre e rapidamente aumentando, tanto che in breve tempo sono guariti ed anche riveduti in seguito le loro condizioni di salute si mantenevano soddisfacenti.

Nè davvero inferiore è stato il successo verificatosi a carico del bambino affetto da linfo e perilinfo adenite tubercolare bilaterale del collo. Questi dopo circa 50 giorni di degenza nella clinica è uscito quasi potrebbe dirsi guarito, giacchè erano rimaste soltanto delle ghiandole piccole, isolate, indolenti e che non producevano più alcuna tumefazione: e tutto ciò dopo 10 iniezioni iodo-iodurate di 5 cgm. di iodio metallico ciascuna. Anche in questo caso il miglioramento si è iniziato presto (dopo la 4ª iniezione) ed ha progredito in modo abbastanza veloce.

Infine dobbiamo tenere conto di un fatto interessantissimo trattandosi di bambini e cioè che tali iniezioni dai piccoli infermi in generale sono sempre bene sopportate, e quel che più monta quasi *indolori* (solo un senso di leggero bruciore assai passeggero alla fine dell'operazione) a differenza di quelle comuni sottocutanee, nelle quali poi in media si inietta soltanto 1 cgm. di iodio metallico.

Che se poi veniamo a considerare il 2° gruppo di malattie (reumatismo) trattate con questo metodo di cura, troviamo anche qui risultati buoni. Difatti uno dei due casi da me studiati, affetto da reumatismo articolare ad andamento cronico, è uscito guarito dall'ospedale dopo appena un mese di degenza e dopo avere praticate in totale 8 iniezioni endovenose iodo-iodurate, ciascuna di 21 cgm. di iodio metallico, e quello che più importa, la guarigione si è mantenuta. Da notare poi che il paziente era malato da circa 20 mesi, che ultimamente aveva peggiorato e che durante questo tempo aveva provato (anche all'ospedale) tutti i rimedi possibili (bagni a vapore e di sabbia, ioduro di potassio per lungo tempo, ri-

poso in letto, iniezioni antiluetiche (?), ecc.) senza ritrarne alcun giovamento. L'altro caso (osservazione VI) affetto da poliartrite cronica deformante e che potè trattenersi all'ospedale solo per 15 giorni (facendo solo 5 iniezioni di 21 cgm. ed una anche di 28 cgm. di iodio metallico) pure migliorò assai dei disturbi (specie i dolori ed i movimenti più liberi): ma d'altra parte si comprende bene come date tali lesioni, più di questo non si potesse sperare: del resto anche qui gli altri rimedi erano rimasti inefficaci.

Dove poi si sono avuti esiti veramente brillanti (come del resto era facile prevedere) è stato nelle infezioni sifilitiche e specialmente nel caso riferito all'osservazione IX (osteo periostiti multiple, gomme cutanee, orcheo epididimite sinistra). Qui i vantaggi si percepivano a vista d'occhio: essi erano quasi immediati, tanto assai presto tenevano dietro alle iniezioni, che si praticavano! Dopo la 2ª iniezione il miglioramento si rese manifesto e d'allora in poi ogni 24 ore sempre si avevano a registrare dei nuovi. Con soli 12 giorni di cura così energica ogni manifestazione sifilitica era scomparsa. Questa volta sono state praticate in totale 7 iniezioni e la maggior parte risultanti ciascuna dalla inoculazione di due diverse qualità di soluzioni, e cioè una di 7 cgm. di iodio metallico, e l'altra di 7 cgm. di iodio e 50 mmgr. di protoioduro di mercurio. Nè meno importanti sono stati gli effetti utili verificatisi nel caso di sifilide cerebro-spinale (osservazione VIII), non ostante a causa dello scarso sviluppo del sistema venoso poche sieno state le iniezioni che si sono potute praticare (in totale 6 iniezioni iodo-iodurate semplici di 21 cgm. di iodio ciascuna in 12 giorni). Orbene durante questo breve tempo il miglioramento fu notevole specie per ciò che riguarda i dolori ossei, dapprima assai fieri, la cefalea, la deambulazione, lo stato di confusione mentale, ecc. (udito, diplopia, erano rimasti invariati). Appena si dovette sospendere tale cura il malato peggiorò, ritornando in condizioni identiche, se non più gravi, dell'epoca del suo ingresso all'ospedale, non ostante gli si continuasse una energica cura antisifilitica (iniezioni di sublimato e 4 gm. di ioduro di potassio *pro die*) tanto che gli sopraggiunse una grave stomatite.

Dopo queste considerazioni io credo che i casi scelti per sperimentare questo nuovo mezzo d'introduzione dello iodio nell'organismo umano erano perfettamente corrispondenti allo scopo prefissomi.

E del resto, dati questi risultati, io domando con quale altro mezzo si poteva raggiungere lo stesso scopo ed in tempo così breve?

Enumerati così specialmente i vantaggi ottenuti con le iniezioni endovenose, veniamo a considerare i danni, che per avventura si sono potuti verificare durante il corso di queste esperienze, in base alle osservazioni dettagliatamente riferite nello studio dei singoli casi clinici. Avanti tutto si può affermare che le iniezioni endovenose sono state in via generale sempre

e bene tollerate dai nostri infermi sia bambini che adulti. Difatti io non ho dovuto registrare accidenti spiacevoli o danni sensibili da esse dipendenti, nè, se bene praticate, riescivano dolorose, ad eccezione che verso la fine dell'operazione il paziente avvertiva un leggero bruciore, che però subito scompariva. Che se coll'ago non si entrava bene nel lume della vena, allora l'iniezione riusciva dolorosissima, anche iniettando solo due o tre goccie di liquido. Non ho mai assistito alla comparsa di alcun accidente anche lieve durante l'operazione; nè essa provocava disturbi immediati o consecutivi a carico della circolazione, del respiro e della temperatura, le quali funzioni sempre si sono mantenute regolari. Allo stesso modo si è comportato il rene, il quale costantemente ha dimostrato di non risentire alcun effetto dannoso nemmeno dopo una introduzione di notevole quantità di iodio (28 cgm. in una sola volta), che invece poco dopo si ritrovava nelle orine: così pure la costituzione della massa sanguigna in genere non ha inteso alcuna influenza importante del medicamento introdotto.

Di speciale interesse sono anche i sintomi riscontrati localmente, cioè a carico delle vene inoculate. E per primo dirò che non mi è occorso mai di osservare nè sintomi flogistici, nè dolore, nè edema: tutto ciò se l'operazione era bene riuscita, altrimenti il dolore si avverava. Solo per due volte a carico di un bambino (osser. IV) le vene iniettate si arrossarono per un certo tratto, divennero dure e dolenti; la regione edematosa tanto da far temere una flebite, che però non si verificò, perchè dopo due giorni tutto era scomparso: e questo è stato l'unico accidente degno di nota da me osservato, fortunatamente senza conseguenze.

Per altro ho potuto notare che costantemente le pareti venose presentavano un indurimento notevole per un tratto lungo circa 10-12 cm. a partire dal punto di inoculazione nel senso della corrente (senso centripeto). Tale indurimento si manifesta in genere dopo un paio di giorni dalla iniezione, si mantiene sempre indolente, e le vene si palpano come cordoncini duri elastici, ma il lume di esse rimane pervio, giacchè il sangue vi continua a circolare. Difatti ho potuto non solo clinicamente osservare che la circolazione del sangue refluo non era impedita, ma anche sperimentalmente, tanto è vero che nella stessa vena così indurita ho potuto ripetere altre iniezioni; e l'unico fatto nuovo che allora ho riscontrato consisteva in una maggiore resistenza nell'infilare coll'ago la vena ed in un senso di bruciore un poco più forte dell'ordinario.

Del resto questo fatto non deve recar meraviglia, giacchè colle esperienze praticate sui cani (e già pubblicate nella mia I memoria) avevo osservato che la vena non si trombizzava e quindi rimaneva pervia. Che poi anche nelle vene umane iniettate collo iodio metallico avvenga lo stesso fatto, io mi sono potuto convincere (e con me anche gli altri) in seguito

alle sezioni di vene umane, così trattate, osservate al microscopio. Mi riservo di pubblicare in una nota ulteriore insieme ad un altro lavoro il reperto microscopico dettagliato osservato nelle vene inoculate colla soluzione iodo-iodurata, però fino da ora credo utile accennare al fatto, che l'indurimento delle pareti venose è dovuto ad una proliferazione e ad un infiltramento parvicellulare assai abbondante a carico in specie degli elementi connettivali della media e dell'avventizia: l'endotelio vasale non si mostra alterato.

Altrettanto per altro non posso affermare che si verifichi nelle vene in cui si inoculi la soluzione iodo-iodurata, contenente anche protoioduro di mercurio. Nell'unico caso in cui esse sono state adoperate (osserv. IX) non ho invero potuto constatare clinicamente alcun accidente spiacevole, anche leggero, insieme ai brillanti effetti utili, soltanto però ho riportato l'impressione che qualcuna delle vene così trattate si sia poi trombizzata (senza arrecare alcun danno almeno visibile), giacchè più di una volta volendo ripetere sulla stessa vena una seconda iniezione non vi sono riuscito, perchè il liquido non passava. Del resto che in questo caso alcune vene si siano trombizzate io non posso dirlo con assoluta certezza, non avendo di esse a mia disposizione alcuna sezione microscopica. Solo ho voluto riferire con la maggior diligenza possibile tutto quello che ho potuto osservare al letto del malato, acciò che poi altri in seguito non avesse a farlo in vece mia: tanto più che anche le esperienze da me fatte in proposito sugli animali e già pubblicate, nonchè varie altre osservazioni cliniche colle iniezioni endovenose di sublimato corrosivo, dànno maggiore fondamento di verità a questa mia osservazione.

Infine io ho notato che tale indurimento delle pareti venose alcune volte dopo 25-30 giorni tende a scomparire completamente, mentre in altri casi permane anche in seguito senza alcun accenno a voler più risolvere. Che anzi quest'ultimo fatto è assai facile a verificarsi negli adulti e specialmente in quelli avanzati in età, mentre nei bambini spesso l'indurimento tende a scomparire (difatti anche nel bambino (osserv. II) morto per enterite tubercolare le vene del braccio, precedentemente inoculate, si palpavano normali anche dopo preparate anatomicamente e del tutto simili alle rimanenti del corpo). Quindi è che io profittando del complesso di queste osservazioni ho ideato di applicare tale iniezioni iodo-iodurate semplici alla cura delle vene varicose non ulcerate: difatti ho sperimentato tale metodo già su 4 malati fino da 1 anno fa e con risultati veramente belli non solo temporanei, ma quel che più interessa duraturi, almeno anche dopo trascorso tutto questo tempo: ciò che mi riservo di pubblicare tra breve.

Sento infine il dovere di ringraziare pubblicamente il mio maestro, prof. Concetti, nonchè il mio primario di Ospedale, prof. Bignami, non solo

per avermi dato il permesso di eseguire tali ricerche ma molto più per essermi stati larghi, come sempre, di consigli e di preziosi aiuti nella interpretazione dei singoli fatti.

CONCLUSIONI.

1. Lo iodio metallico rappresenta sempre uno dei migliori mezzi di cura della tubercolosi infantile (specialmente sierosa e ghiandolare), delle affezioni reumatiche ad andamento cronico, ed infine un mezzo sicurissimo contro la sifilide.
2. Nelle forme tubercolari è sufficiente l'introduzione di piccola quantità di medicamento (5 cgm. ogni 3 giorni), invece nelle affezioni reumatiche e luetiche conviene essere molto generosi.
3. Le iniezioni endovenose iodo-iodurate semplici e contenenti anche protoioduro di mercurio riescono completamente innocue all'uomo (bambino o adulto), il quale le sopporta sembre bene senza mai presentare alcun disturbo apprezzabile.
4. In via generale i risultati ottenuti con questo metodo di cura sui nostri malati sono stati buoni e molto lusinghieri.
5. I bambini affetti da sola peritonite o da linfo e perilinfo adenite tubercolare (reazione della tubercolina positiva) sono guariti dopo circa un mese e mezzo di cura e con una media di 8-11 iniezioni iodo-iodurate, contenente ciascuna 5 cgm. di iodio metallico. Tale guarigione si è mantenuta anche in seguito.
6. I risultati sono stati soddisfacenti anche a proposito del reumatismo articolare ad andamento cronico (iniezioni di 21 cgm. di iodio metallico ciascuna): anche qui la guarigione è stata duratura.
7. Come si poteva prevedere l'infezione sifilitica ha corrisposto più rapidamente di tutte all'azione dei medicamenti introdotti nelle vene: in 12 giorni con sole 7 iniezioni endovenose iodo-iodurate, alcune contenenti anche protoioduro di mercurio, sono scomparse gravi manifestazioni luetiche (osserv. IX).
8. La quantità massima di medicinale da me adoperato nelle singole iniezioni è stata: di 5 cgm. di iodio metallico nei bambini: di 28 cgm. di iodio metallico negli adulti, e di 1 cgm. di protoioduro di mercurio insieme a 10-15 cgm. di iodio pure negli adulti.
9. Adoperando anche questa quantità maggiore il malato non avverte vero dolore e solo in ultimo dell'operazione (specialmente nel caso di 28 cgm.) un leggero senso di bruciore, che però cede dopo 15-20

secondi. Se però coll'ago non si penetra bene nel lume della vena, allora l'iniezione anche di sole 2-3 goccie di liquido riesce insopportabile.

10. La dose massima di 28 cgm. di iodio (osserv. VI), benchè introdotta nello stesso momento, non ha prodotto alcun sintomo di avvelenamento, o di iodismo nè immediato nè consecutivo: nè si sono riscontrate mai alterazioni a carico dei reni o del sangue: anche essa è quindi benissimo tollerata da un adulto.
11. Tanto la circolazione che il respiro e la temperatura non hanno mai mostrato di risentire alcun effetto apprezzabile dalla introduzione diretta dello iodio nelle vene.
12. Lo iodio nelle orine si rinviene subito appresso l'iniezione, e la sua presenza in tracce leggerissime è possibile svelarla anche alla fine del terzo giorno dopo la iniezione.
13. Non si sono mai verificati sintomi, anche leggeri, di intolleranza iodica, non ostante in alcuni si avverassero prima e dopo per la somministrazione di solo ioduro di potassio.
14. Il peso del corpo dei nostri infermi durante la cura o è aumentato, ovvero è rimasto stazionario.
15. L'unica modificazione costante che si riscontra nelle vene, in cui furono praticate queste iniezioni, consiste in un indurimento notevole, che dal punto dell'inoculazione lungo la direzione della corrente si estende per un tratto variabile da 10 e 12 cm. Esso per lo più compare dopo un paio di giorni ed è indolente.
16. L'esame accurato clinico, le successive iniezioni ripetute nella stessa vena e molto più l'esame microscopico di sezioni di vene, inoculate colla soluzione iodo-iodurata semplice, dimostrano la mancanza assoluta di qualsiasi trombo anche parziale, ed invece la presenza di un' infiltrazione parvicellulare e di una proliferazione degli elementi connettivali della media e dell'avventizia. L'endotelio vasale poi non sembra alterato.
17. Invece le osservazioni sulle vene inoculate con iodio e mercurio fanno nascere il sospetto (del resto abbastanza fondato dopo quello avanti detto) che alcune volte queste si obliterino e quindi si produca un trombo (parziale o totale), il quale per altro non avrebbe mai causato incidenti degni di nota. Mancano però le ricerche microscopiche a conferma di ciò.
18. L'indurimento palpabile che si verifica a carico delle pareti venose, può, dopo 25-30 giorni, scomparire del tutto nei bambini (riassorbimento), invece negli adulti e maggiormente nei vecchi, esso permane invariato anche in seguito (organizzazione).
19. È evidente, infine, che tale metodo di cura non ha la pretesa di essere

sempre applicato in ogni singolo caso, in cui vi sia bisogno di iodio o di mercurio (potendosi nella pratica andare incontro ad ostacoli di diversa natura, e specialmente poi nelle donne ed in molti bambini in cui il sistema venoso è poco sviluppato e visibile), ma esso appunto per la sua natura deve essere riservato con grandissima utilità in quei casi gravi e speciali (disgraziatamente tutt'altro che rari) da me accennati a proposito dello scopo del presente lavoro (1).

Roma, ottobre 1900.

IV.

Sulla rottura del cuore

per il dott. EZIO BENVENUTI

Risposta al dottor G. GIACOMELLI.

In una mia comunicazione all'ultimo Congresso della Società Italiana di Medicina Interna (Roma, ottobre 1899) *Sulle alterazioni del sistema cardio-vascolare nelle malattie infettive* e in una mia successiva pubblicazione di questo lavoro *(La Clinica Medica Italiana*, n. 1°, gennaio 1900), io ricordai, tra le altre osservazioni, un caso di *rottura del cuore* nell'infezione tifica, avutosi nella nostra Clinica.

Si trattò di una donna di 30 anni, la quale nel corso di una febbre tifoide fu colta improvvisamente, in 43ª giornata di malattia, da dispnea, pallore, ambascia precordiale, collasso e morte in brevissimo tempo: nessun altro disturbo aveva potuto far sospettare, nei giorni precedenti, un esito letale così subitaneo, tranne una irregolarità e una frequenza del polso esagerata in rapporto alla temperatura febbrile.

All'autopsia fatta nell'Istituto d'Anatomia patologica della nostra Uni-

(1) Posso fino da ora e con piacere annunciare che tali iniezioni endovenose iodo-iodurate sono state sperimentate da alcuni miei colleghi di ospedale anche su malati di altro genere (pleuriti sub-acute) e con buon risultato. Da ultimo credo anche conveniente rendere noto come in seguito ad ulteriori ricerche sia riuscito ad ottenere una soluzione di solo iodio metallico (contenente ogni grammo di veicolo 5 cgm. di iodio), la quale, dopo numerose prove sugli animali con esito superiore alla nostra aspettativa, ora sto sperimentando sui bambini e sugli adulti. Essa riesce, come è naturale, assai utile, *senza però produrre alcun effetto nocivo locale, nemmeno il dolore,* non ostante i 5 cgm. di iodio metallico introdotto ad ogni singola iniezione.

versità, si riscontrò, oltre alle comuni note anatomiche del tifo addominale, il cuore con carni flaccide, di colorito giallastro, e con ventricoli sfiancati: di più sulla parete anteriore del ventricolo destro esisteva in vicinanza della punta una rottura completa per la lunghezza di cm. 2 circa.

Io cercai, nel mio lavoro, di spiegare una lesione cosi grave del muscolo cardiaco, e credetti che l'interpetrazione più giusta e più razionale fosse di attribuire la rottura del cuore a un disturbo circolatorio del miocardio di origine infettiva.

Ora il dott. Giacomelli, in una sua ultima pubblicazione, fatta nell'Istituto di Anatomia patologica di Pisa, *sopra il miocardio nelle infezioni, intossicazioni e avvelenamenti* (*Policlinico*, sez. medica, fasc. 3-4, 1901), aggiunge una nota a mio riguardo, nella quale egli dice di aver fatto alcune ricerche istologiche sul miocardio nel caso di rottura del cuore, da me pubblicato, e di non aver trovato lesioni vasali che possano confermare l'opinione da me sostenuta, e che quindi la lacerazione del ventricolo destro si dovette a un *focolaio circoscritto di miocardite, che avendo alterato profondamente le fibre muscolari, queste si erano spezzate e avevano determinato la rottura del cuore.*

A me preme, in questa mia risposta, di dimostrare all'egregio collega dott. Giacomelli che la mia interpretazione, a proposito del caso in discussione, è invero la più esatta, nè possono valere ad infirmarla le ricerche istologiche da lui compiute.

È noto infatti come le *arteriti* siano nel tifo più frequenti che in tutte le altre infezioni: noi abbiamo potuto osservarne molti casi nella Sezione delle Malattie infettive, che fa parte della nostra Clinica, e osservazioni simili hanno riferito Potain, Vulpian, Bergmann, Bourgois, Rattone, Massarell, Loriny, ecc.

L'arterite tifica può colpire tanto l'aorta (Bureau, Potain) quanto le arterie periferiche, ma essa ha di più una parte non trascurabile nella stessa *miocardite* del tifo: ed anche non volendo accettare la *teoria dell'ischemia distrofica* di Martin, il quale accordava forse troppa importanza all'arterite nella miocardite tifica, si deve ciononostante convenire colla maggior parte degli autori, che si sono occupati di un simile argomento, come Hayem, Romberg, Rattone, Chauffard, Subert, Landouzy, Siredey, ecc., che in vero le lesioni arteriose prendano una parte più o meno considerevole in tale miocardite, tanto che alcuni di essi ritennero quest'ultima secondaria alle alterazioni vasali. Landouzy e Siredey hanno perfino considerato simili processi arteritici come la causa remota di cardiopatie, che si manifestano tardivamente in seguito alla febbre tifoide: « *tôt ou tard la fièvre typhoïde bien guérie, les troubles cardiaques des jours difficiles oubliés ou méconnus, l'endartérite oblitérante*

progressive continuant son œuvre finit par gêner l'état organique et dynamique du cœur. » Taluni poi, tra i quali l'Hayem, hanno accusato l'*arterite coronaria* quale causa della morte improvvisa nella febbre tifoide per l'ischemia consecutiva del muscolo cardiaco.

Tutti sanno del resto quanta importanza abbiano queste lesioni delle arterie miocardiche nella stessa *forma cardiaca* della febbre tifoide ed anche noi abbiamo avuto occasione di osservarne molti casi nella nostra Sezione delle malattie infettive, tra i quali mi piace citarne uno, in cui altri processi arteritici, che si riscontrarono contemporaneamente in alcuni vasi periferici, dimostrarono evidentemente che anche nel cuore dovevano coesistere le medesime lesioni arteriose.

Stabiliti questi fatti oramai bene accertati e confermati dalla maggior parte degli anatomo-patologi riguardo all'importanza dell'*arterite* nella miocardite tifica, era dunque giusto che io pensassi a spiegare la rottura del cuore nel caso da me riferito, in cui esisteva certamente una miocardite, colle lesioni arteriose così frequenti nella febbre tifoide.

Ma a questa interpretazione io era ancora spinto sopratutto dalle idee che oggi predominano sulla patogenesi e sul meccanismo della *rottura del cuore.*

Infatti fin dalla pregevole monografia di Barth sopra un tale argomento, nella quale si concludeva che la rottura del cuore riconosce sempre come causa un disturbo nutritivo del miocardio di origine arteriosa, queste conclusioni sono state poi accettate e confermate dai lavori contemporanei.

Robin e Nicolle nel loro recente trattato « *De la rupture du cœur* » riassumono pure in questi termini la patogenesi della cardioressi: « *la rupture du cœur reconnaît pour cause immédiate la production d'un infarctus dû à la thrombose d'une branche artérielle* »: e di 156 casi di rottura del cuore raccolti nella letteratura da questi autori, l'enorme maggioranza si ha tra i 60-80 anni, cioè allorquando le alterazioni delle arterie coronarie sono la regola: infatti in tutti i casi, nei quali queste lesioni furono ricercate, esse non fecero mai difetto.

Quindi stabilito ancora quest'altro fatto che cioè la rottura del cuore dipende sempre da un disturbo circolatorio del miocardio, e infatti non potrebbe spiegarsi altrimenti (s'intende che io non parlo qui di quei casi di cardioressi per pregressi processi cicatriziali del miocardio, poichè questi non hanno niente a che fare col caso mio e finiscono per lo più coll'aneurisma cardiaco), se noi a ciò aggiungiamo la frequenza, di cui ho già discusso, delle arteriti nella miocardite tifica, ne viene di conseguenza che il caso di rottura del cuore da me pubblicato non poteva avere che quella interpretazione che io gli detti.

Ma valgono forse le ricerche istologiche del dott. Giacomelli ad infirmarla? io credo di no.

E prima di tutto io voglio fare osservare all'egregio collega che è ingiusto ed infondato l'appunto ch'egli sembra volermi fare nella sua nota a mio riguardo, che cioè io avrei dovuto sapere dal reperto istologico del caso mio, da lui riportato nella sua tesi di laurea, che lesioni delle arterie miocardiche non esistevano in questo caso. Ma il dott. Giacomelli doveva ben ricordarsi che nel reperto istologico, a cui egli accenna, non si parla affatto dei vasi del cuore, se fossero cioè integri o invece alterati: solo che non si avevano lesioni arteriose ho potuto sapere ora che il collega ha creduto di aggiungerlo nella sua ultima pubblicazione. Nè su ciò poteva io essere illuminato dalla figura del preparato rispettivo, che fa parte del lavoro, poichè anche qui non esiste alcun disegno dei vasi.

E del resto che delle alterazioni dei vasi del cuore poco s'interessasse il dott. Giacomelli, appare chiaro anche dal non averne fatto alcun cenno neanche in altri reperti istologici, che riguardano l'infezione tifica: e che questo fosse il suo intendimento, di limitare cioè le sue ricerche quasi esclusivamente alle lesioni della fibra cardiaca, il collega lo dimostra pure col fatto di non ricordare degli autori, i quali si sono occupati precedentemente delle alterazioni del cuore nella febbre tifoide, che le lesioni da essi riscontrate nella fibra cardiaca, ma non parla delle lesioni dei vasi miocardici da loro descritte, alle quali molti degli autori da lui citati, tra i quali l'Hayem, hanno invece assegnato una importanza notevole.

Ma anche non tenendo conto di tutto ciò io credo, lo ripeto, che le ricerche istologiche del dott. Giacomelli, riguardanti il caso da me riferito, se sono sufficienti per lo studio che il collega ha voluto fare delle alterazioni del miocardio nelle infezioni, non bastano davvero a darci ragione della *rottura del cuore.*

Infatti tutte le ricerche del dott. Giacomelli si limitano a un frammento di miocardio preso in vicinanza della rottura stessa, quindi non poterono studiarsi che i minimi vasi, ma non si parla nel reperto necroscopico rispettivo dello stato delle arterie coronarie, non si dice di aver fatto, com'era necessario in tali circostanze, un esame accurato e minuto dei diversi rami di queste arterie, poichè era là che doveva esser richiamata l'attenzione e ricercarsi la causa della rottura del cuore. Nè questo esame potè esser fatto successivamente da me, poichè un pezzo anatomico così importante e raro, prezioso per un museo di Anatomia patologica, fu disgraziatamente gettato dopo l'autopsia.

Mancando perciò la ricerca delle arterie coronarie, come può il dott. Giacomelli escludere che ivi, come io credo, risiedesse la causa

della cardioressi, essendosi egli limitato allo studio di un piccolo frammento del miocardio in vicinanza della rottura del ventricolo destro, mentre per spiegare una rottura così estesa noi dobbiamo necessariamente ammettere la trombosi di un ramo abbastanza grande delle coronarie?

Nè è detto che un'arterite debba sempre sistematicamente interessare tutto intero un tronco arterioso fino nelle sue ultime ramificazioni; del resto nella miocardite tifica si tratta per lo più di processi endoarteritici. che nei minimi vasi si palesano sotto il campo microscopico con semplici fatti degenerativi dell'intima talora poco evidenti. Di più il reperto istologico del dott. Giacomelli può spiegarsi benissimo con un disturbo circolatorio avvenuto in un miocardio già in preda a fatti degenerativi della fibra muscolare.

Quindi io continuo a credere che l'*opinione* da me *sostenuta* a riguardo della rottura del cuore nel caso mio sia la più giusta, nè le ricerche istologiche del dott. Giacomelli possono contradirla.

Ed ora mi permetta l'egregio collega ancora due parole per vedere quanto possa invece essere sostenibile la sua maniera d'interpretare questo caso con un *focolaio circoscritto di miocardite, che avendo alterate profondamente le fibre muscolari, queste si erano spezzate e avevano determinata la rottura del cuore.*

Ma con qual criterio può il dott. Giacomelli parlare di un *focolaio circoscritto* di miocardite parenchimale, quando tutto il cuore al tavolo anatomico si presentava *flaccido, con ventricoli sfiancati* e *di colorito giallastro* a indicare che la miocardite era egualmente diffusa e le alterazioni del miocardio dovevano quindi essere della stessa intensità in ogni parte del cuore? Ma se egli avesse esteso le sue ricerche istologiche a tutto il ventricolo destro e al ventricolo sinistro io sono certo che avrebbe trovato lesioni della fibra cardiaca molto simili a quelle delle quali parla nel suo reperto istologico, tranne, si intende, le alterazioni sopraggiunte per il disturbo circolatorio del miocardio che potè in parte farsi risentire in vicinanza della rottura del cuore. E dunque se le alterazioni del muscolo cardiaco erano così uniformemente diffuse, perchè il cuore doveva rompersi e non piuttosto sfiancarsi? Ha quindi dovuto intervenire un altro fattore a diminuire la resistenza della parete anteriore del ventricolo destro ed ecco la necessità di ammettere il disturbo circolatorio del miocardio, che del resto non manca mai nella cardioressi.

Del resto io riesco anche poco a persuadermi del come una miocardite parenchimale possa dar luogo alla rottura del cuore, tanto vero che mentre questa miocardite è così frequente in tutte le malattie infettive,

come nel tifo, nella difterite, ecc., purnonostante non si conosce nella letteratura alcun caso, che io mi sappia, di cardioressi in simili forme morbose. Esiste bensì un caso, molto simile al mio, nel corso della febbre tifoide, ed è descritto dall'Hayem, ma anche qui si trattò di un infarto del cuore dovuto a *arterite delle coronarie.*

Ed oltre a questo caso si hanno pure, sebbene molto rare, altre osservazioni di lesioni del miocardio nelle malattie infettive, ma anch'esse non rappresentano che i postumi o meglio le conseguenze di quei disturbi del circolo cardiaco, dei quali ho già discusso abbastanza; così il Leyden ha riferito un caso di aneurisma del ventricolo sinistro per *arterite coronaria* nel tifo, il Merklen ha descritto nel reumatismo articolare acuto un caso di rottura del ventricolo destro egualmente per *endoarterite della coronaria:* ma nessuno, che io mi sappia, ha mai osservato nel corso di malattie infettive la rottura del cuore per semplice miocardite parenchimale.

Se qualche caso di cardioressi esiste nella letteratura per processi degenerativi del miocardio non di natura infettiva, più specialmente per degenerazione grassa, si è avuto in individui vecchi, ateromasici, nei quali coesistevano gravi lesioni delle coronarie e ad esse doveva in gran parte la stessa degenerazione del miocardio riferirsi. E per il maggior numero degli anatomo-patologi, infatti, molte delle alterazioni della fibra cardiaca non bastano a causare la rottura del cuore e occorre sempre in tali casi un disturbo nutritivo del miocardio di origine arteriosa (Lanceraux, Beck, Barth).

Io posso capire sì come una miocardite interstiziale acuta circoscritta, ad es. l'ascesso, o altri processi patologici del miocardio, come la gomma (Gregoric), il neoplasma, l'infarto (Malassez), il cisticerco (Elleaume), ecc., i quali distruggono una buona parte della parete ventricolare, possano portare alla rottura del cuore, ma non mi so spiegare interamente come una miocardite parenchimale possa essere la causa immediata della cardioressi.

E neanche a questo riguardo può aver molta importanza la stessa *miocardite segmentaria* di Renaut, poichè, prescindendo anche dal fatto che questa specie di miocardite sarebbe per alcuni secondaria a disturbi nutritivi del miocardio (lo stesso Renaut la trovò infatti in vecchi ateromasici, alcoolisti, ecc.), essa si riscontra poi molto di frequente nelle infezioni (il Tedeschi l'avrebbe osservata nell'82 per cento dei morti di malattie infettive) e pure non ha mai prodotto la rottura del cuore.

Io comprendo come queste lesioni degenerative diffuse del miocardio possano causare anche la morte improvvisa (Hobbs) nel corso delle infezioni, ma perchè danno luogo allo sfiancamento dei ventricoli e alla

paralisi cardiaca, nella quale spesso hanno parte anche gravi disturbi da parte del sistema nervoso centrale (sindrome cerebro-cardiaca di Strauss).

Quindi, concludendo, io non posso accettare nè le osservazioni che il dott. Giacomelli ha creduto di farmi nel suo lavoro, nè la sua interpretazione della rottura del cuore nel caso da me riferito: ed avrei ancora da esporre altri argomenti in mio favore, ma io credo oramai di aver persuaso l'egregio collega ch'egli avrebbe fatto certamente meglio a risparmiarsi la nota, che ha voluto aggiungere a mio riguardo nella sua pubblicazione.

V.

Sopra un caso di rottura del cuore

per il Dott. G. GIACOMELLI

Risposta al Dott. E. BENVENUTI.

Durante l'anno scolastico 1898-99, occupandomi delle alterazioni del miocardio nelle malattie infettive, ebbi occasione di studiare un caso di rottura spontanea del cuore in una donna affetta da febbre tifoide. Mentre il mio lavoro sul ricordato argomento era in corso di pubblicazione, il prof. Benvenuti, assistente alla sezione malattie infettive della nostra clinica medica, nella quale era avvenuto il decesso di questa donna, in una seduta del X Congresso di medicina interna (Roma, ottobre 1899), comunicò questo caso così importante, illustrandolo non solo dal lato clinico, ma anche dal lato anatomo-patologico, riferendone ancora il reperto istologico. Non so con quanta competenza abbia potuto parlare specialmente di quest'ultimo, dal momento che non aveva nemmeno veduto il pezzo anatomico, non essendo stato presente all'autopsia, alla quale intervenne come rappresentante la Clinica il solo dott. Campani, che, richiesto se aveva interesse a che fosse conservato il pezzo anatomico, rispose di no. Siccome le alterazioni microscopiche da me riscontrate non erano pienamente concordi con quelle riferite dal prof. Benvenuti, mi credetti in dovere di aggiungere una brevissima nota in proposito al mio lavoro, tanto più che il caso presentava un'importanza speciale, dovendosi necessariamente per le surricordate lesioni interpretare diversamente dagli altri casi fino allora studiati. Il prof. Benvenuti ha risposto a questa mia brevissima nota con un articolo pieno di erudizione, e, se si vuole, anche di un certo acume critico, ma che non raggiunge l'intento propostosi dall'autore, poichè non è mai possibile soltanto con ragionamenti annullare il risultato

della osservazione obbiettiva! Potrà variare solamente l'interpretazione dei fatti ma i fatti rimarranno sempre quali sono.

L'egregio prof. Benvenuti ammette che anche nel caso in questione la causa della rottura debba ricercarsi necessariamente in alterazioni vascolari, perchè non sa concepire come tali alterazioni, riscontrate dagli altri ricercatori in quasi tutti i casi di rottura del cuore finora conosciuti potessero fare difetto nel caso da me studiato. Io non ho trovato queste alterazioni, secondo il prof. Benvenuti, perchè, avendo di mira le sole alterazioni della fibra, non mi sono occupato di quelle dei vasi, e perchè ho limitato le mie ricerche ad un solo frammento del cuore.

Alla prima di queste due obbiezioni rispondo dicendo che io ho studiato il miocardio e non già la fibra cardiaca nelle diverse infezioni, intossicazioni e avvelenamenti; e siccome il miocardio risulta di fibre muscolari, di connettivo di vasi, di elementi nervosi, così ho rivolto la mia attenzione sopra tutti questi elementi, eccettuati gli elementi nervosi, che richiedendo una tecnica speciale avrebbero portato troppo in lungo il lavoro. Del resto se l'egregio professore vuole compiacersi di dare una occhiata alla seconda parte del mio modesto lavoro, si persuaderà come nelle succinte notizie sulla storia dell'argomento ben di sovente ed anzi con una certa insistenza, ricordo le alterazioni vascolari del miocardio che gli altri ricercatori hanno riscontrato nelle malattie infettive, ed anzi più d'una volta metto in rilievo l'importanza che taluni di questi autori hanno assegnato a quelle per spiegare le alterazioni miocardiche.

E se l'egregio prof. Benvenuti vuol compiacersi di dare un'occhiata ai risultati delle mie osservazioni personali, troverà che spesso si parla in questi di infiltramento linfoide, di edema del connettivo, di essudazione interstiziale, di trombosi dei capillari, di endo e periarterite (Oss. 1, 2, 3, 5, 6, 9, 10, 13, 16, 17, 18, 20, 22, 26, 27, 28, 35, 39, 41, 42, 45).

Dunque non è vero che il mio intendimento sia stato quello di limitare le mie ricerche quasi esclusivamente alla fibra cardiaca, ma ho tenuto di mira tutti quanti gli elementi costitutivi il miocardio e specialmente i vasi: a maggior ragione poi doveva la mia attenzione nel caso in questione essere rivolta sui vasi, perchè, data una rottura del cuore, è molto ovvio pensare subito ad un disturbo di circolo per lesione vascolare, tanto ovvio che se anche nel mio caso fossi riuscito a trovare questa alterazione vascolare, non avrei dato certamente al caso una sì grande importanza.

Per l'egregio prof. Benvenuti le mie ricerche sono incomplete perchè limitate ad un punto circoscritto del cuore: ed avrebbe ragione se le cose realmente fossero così. Ma mi preme di fare conoscere che, come per tutte le altre osservazioni (V. pag. 18), a maggior ragione per questa che

presentava un interesse del tutto speciale, ho fatto le mie ricerche sulle sezioni praticate in diversi punti del cuore, in special modo del ventricolo sinistro e del setto; dopo di essermi assicurato con l'esame macroscopico che non esisteva alcuna trombosi o alcun altro processo patologico dei rami delle coronarie visibili e apprezzabili ad occhio nudo.

Che io abbia esteso le mie ricerche a molteplici punti del miocardio lo prova ancora il fatto che io utilizzai quasi tutto il cuore, non rimanendone che dei ritagli insignificanti, e privi d'interesse, che credemmo bene di non conservare, possedendo il museo nella scuola altri splendidi esemplari di rottura del cuore. Dunque il pezzo anatomico è stato gettato, è vero, ma quando avevamo già utilizzato tutto quello che potevamo utilizzare e non già come dice il prof. Benvenuti dopo aver prelevato un piccolo frammento soltanto in vicinanza del punto di rottura. Per questo posso con sicurezza e con tranquillità di coscienza asserire che non esistevano lesioni vascolari: nè posso pensare che queste famose lesioni sieno sfuggite alla mia osservazione, perchè le alterazioni del miocardio riscontrate nel punto di rottura fanno pensare a tutt'altra causa, che a trombosi per processi di endoarterite, come l'egregio prof. Benvenuti sostiene, Il disturbo di circolo si capisce che possa indurre l'atrofia, la degenerazione della fibra, la necrosi, lo sfacelo; ma come mettere in rapporto con questa causa dei fatti di vera e propria miocardite interstiziale?

E mi piace insistere sulla parola interstiziale, perchè sembra che il prof. Benvenuti non abbia rilevato, o almeno non abbia voluto rilevare che le lesioni da me riscontrate nel caso in questione erano prevalentemente, se non totalmente interstiziali, e che le lesioni delle fibre erano a quelle consecutive.

L'egregio prof. Benvenuti dice:

« Io posso capire sì come una miocardite interstiziale acuta, circoscritta, come, ad esempio, l'ascesso ed altri processi patologici del miocardio, come la gomma, il neoplasma, l'infarto, il cisticeno, i quali distruggono una buona parte della parete ventricolare, possano portare alla rottura del cuore. » Ed allora, quale difficoltà trova ad ammettere che, con lo stesso meccanismo, sia avvenuta la rottura anche nel caso mio? Sappia, del resto, l'egregio prof. Benvenuti, così erudito e profondo conoscitore della letteratura sull'argomento, che anche altri ricercatori che si sono occupati della questione dopo di noi due, fra i quali il Drago (*Beiträge zur pathologischen anatomie und allgemeine Pathologie*, 1901, Tom. 29), ammettono che possa aversi la rottura spontanea del cuore per semplici alterazioni degenerative e parenchimali, senza punto sentire la necessità di invocare alterazioni vascolari. Ed il concetto mio, che le alterazioni del miocardio possano aversi per azione diretta delle tossine e dei virus,

senza il concorso di una alterazione vascolare, è già stato confermato da P. Merklen et M. Rabè » (*Presse Médicale*, 1901).

Il prof. Benvenuti non sa comprendere *come potesse esistere un focolaio circoscritto di miocardite parenchimale, quando tutto il cuore si presentava flaccido, con ventricoli sfiancati, di colorito giallastro, ad indicare che la miocardite era egualmente diffusa e le alterazioni del miocardio dovevano quindi essere della stessa intensità in ogni parte del cuore.* Ma dica, l'egregio professore, chi si è mai sognato di parlare di focolaio circoscritto, di miocardite parenchimale? Le alterazioni che io ho notato, come ho detto di sopra, erano prevalentemente interstiziali, e quindi sempre io ho inteso parlare di focolaio, di miocardite interstiziale. E poi, come pretende di sostenere che la miocardite era diffusa egualmente a tutto il cuore, quando l'esame istologico del restante del miocardio ce lo ha dimostrato del tutto normale o con alterazioni di lievissimo grado, molto dissimili per certo da quelle che sogliono riscontrarsi in un vero e proprio processo infiammatorio?

L'egregio professore, molto esperto del tavolo anatomico, dovrebbe sapere meglio di me che non sempre ad alterazioni macroscopiche degli organi (colorito, forma, consistenza) corrispondono proporzionali alterazioni microscopiche, come appunto si è verificato nel nostro caso.

Concludendo: nel caso in questione, tanto per le speciali alterazioni riscontrate nel punto di rottura, quanto per l'assoluta mancanza di lesioni vascolari, sia dei grossi, sia dei medii e piccoli vasi nutritivi del miocardio, siamo autorizzati a rigettare l' interpretazione del prof. Benvenuti. E l'egregio professore dovrà persuadersi che la sua risposta alla mia Nota è un edifizio poco stabile, perchè fondato su ragionamenti deduttivi soltanto, acuti e fini quanto si vuole, ma che non possono sostenersi perchè mancanti di quella salda base, ormai indispensabile ai nostri tempi, che è l'osservazione obbiettiva dei fatti. E se le conclusioni alle quali sono venuto io sono discordi dagli altri ricercatori, certo più autorevoli di me, ciò non vuol dire che siano meno giuste, perchè sono il risultato di fatti osservati e non di semplici ragionamenti. E per conto mio la polemica è finita.

Pisa, 2 giugno 1901.

Dott. G. GIACOMELLI.

Tip. Nazionale di G. Bertero e C. L. TRIMANI, *segr. resp.*

(48)

Anno VIII. Roma, agosto 1901 Vol. VIII-M. (fasc. 9).

IL POLICLINICO

SEZIONE MEDICA

DIRETTA DAL

Prof. GUIDO BACCELLI

Direttore della Regia Clinica medica di Roma

SOMMARIO.

I.

Istituto di Clinica Medica della Università di Roma
diretto dal Prof G. Baccelli

Scuola di chimica e microscopia clinica
Dott. GIACOMO REM-PICCI, professore di chimica e microscopia clinica

Sulle albuminurie da bagni freddi

Effetti della perfrigerazione cutanea sull'organismo umano [1].

Tra le influenze capaci di provocare un'albuminuria transitoria sono annoverati i bagni freddi. Ma le osservazioni in proposito sono tutt'altro che numerose e complete.

L'autore che più si è occupato di questo genere di albuminurie è il Johnson, il quale richiamò l'attenzione sull'argomento fino dal 1873 e tornò ad insistere su questa causa di albuminuria in numerosi scritti posteriori. Le osservazioni dell'autore inglese non sono che 4, nelle quali manca l'analisi sistematica delle urine prima e dopo il bagno, e tutto si limita alla constatazione generica del fenomeno. Il Johnson ritiene che i bagni freddi presi in cattive condizioni igieniche possano essere ritenuti come causa non rara di nefrite latente.

(1) Questo lavoro, del quale comunico ora un riassunto, è stato pubblicato in extenso nel Bollettino della R. Accademia medica di Roma, anno XXVII, fascicolo II.

Degli autori più recenti sono degne di essere rammentate le osservazioni del FLENSBURG, il quale, studiando le condizioni della albuminuria cosidetta fisiologica in soldati sani, ha constatato che tra le circostanze capaci di metterla in evidenza vanno annoverati anche i bagni freddi; ma neppure le esperienze di questo autore possono ritenersi come molto adatte a dimostrare la azione dei bagni freddi.

Oltre le osservazioni ora rammentate, eseguite su sani, non manca una serie di esperienze intraprese a constatare l'azione del bagno freddo su una albuminuria già esistente, e prevalentemente sulle cosidette albuminurie cicliche.

Però più che bagni freddi può dirsi che gli autori abbiano usato dei bagni a temperatura indifferente.

Le migliori e più numerose osservazioni del genere sono riferite da OSWALD, il quale ottenne risultati negativi, come in genere hanno riferito altri autori.

Alcuni bagni invernali nel Tevere, intrapresi da alcuni individui a scopo sportivo, dettero occasione alle mie prime osservazioni. Si trattava di 5 giovani sani e robusti, i quali si tuffavano ogni giorno nel Tevere percorrendovi a nuoto un piccolo tratto in favore della corrente: essi rimanevano esposti anche alla azione dell'aria fredda, la cui temperatura oscillò fra gli 8° e i 12° gradi; mentre quella dell'acqua era di poco inferiore. La durata del bagno non oltrepassò in genere i 3 minuti.

Mentre l'urina emessa prima del bagno era scevra di albumina; quella raccolta immediatamente dopo si dimostrò nettamente, sebbene leggermente, albuminosa. Le eccezioni a questa regola, nei 38 bagni presi complessivamente dagli individui da me sottoposti alla osservazione, sono rarissime.

La diuresi, riferita alla unità di tempo, si mostrò aumentata dopo il bagno; come pure la eliminazione dell'urea e delle sostanze solide (calcolate in base al peso specifico). Nel sedimento delle urine albuminose non fu rara la cilindruria.

Qualche determinazione sulla pressione arteriosa generale mi dimostrò che questa era aumentata dopo il bagno.

Su 2 dei 5 individui ora rammentati eseguii ulteriori osservazioni a stagione più avanzata (marzo), quando la temperatura dell'aria e dell'acqua era aumentata di qualche grado, ed ottenni albuminuria in uno solo dei due. La durata del bagno era ora maggiore che nell'inverno.

A riscontro di queste esperienze ne intrapresi altre su 5 individui che eseguivano una doccia a getto per una durata di 1-2 minuti alla temperatura di circa 11°.

Anche queste osservazioni furono eseguite nell'inverno, però la temperatura dell'ambiente era di circa 14°. In circa 40 osservazioni il risultato fu sempre negativo, tranne in uno dei soggetti. Anche in questi individui la diuresi si mostrò in generale aumentata, e così la pressione arteriosa dopo la doccia.

Un'altra serie di esperienze relative a bagni nel Tevere, intrapresi su altri soggetti nella estate successiva, quando la temperatura dell'aria era di circa 30°, quella dell'acqua superiore a 20°. Queste ricerche che riguardano 10 bagni in 4

individui furono intraprese allo scopo di constatare l'eventuale azione del movimento muscolare nel bagno sulla albuminuria; poichè gli individui in questione eseguivano lunghi percorsi a nuoto. In nessuno si ebbe mai albuminuria.

Ad ulteriore prova come fosse sufficiente la sola azione dell'acqua fredda a provocare l'albuminuria, senza bisogno di quella dell'aria fredda, alla quale i soggetti delle primitive esperienze erano ugualmente esposti; e ad escludere anche meglio la influenza eventuale del movimento muscolare alcuni giovani colleghi si assoggettarono a prendere sei bagni freddi a 13° nelle vasche della sala da bagno dell'ospedale di S. Spirito, mentre la temperatura dell'aria era calda. Il fenomeno dell'albuminuria comparve in 2 su 3 degli individui sperimentati dopo una immersione di 3 minuti.

Finalmente altre due serie di esperienze eseguii su 7 altri individui normali, in estate, facendo loro percorrere a nuoto alcuni tratti di uno dei confluenti del Tevere — l'Aniene — che ha una temperatura più bassa di quello, Nei giorni dell'esperimento la temperatura era di circa 15°.

In queste ultime esperienze le osservazioni furono assai più complete che nelle precedenti: credo utile perciò riportare una tabella che riassume i risultati ottenuti sopra uno degli individui e che può essere ritenuta come tipica.

La ricerca dell'albumina fu eseguita col metodo di Heller o con l'acido acetico e ferrocianuro potassico, ed inoltre con la reazione di Spiegler e di Reale (dell'acido tricloroacetico a caldo); le quali due reazioni sono indicate nella tabella rispettivamente con le iniziali S. R.

Ug..... Rodolfo, medico, di anni 25, del peso di Kg. 66, di sana costituzione. Nulla di notevole n
d'influenza (1899) soffre di disturbi neurastenici. Fa bagni al Tevere anche molto prolung
al Tevere con la stagione calda.

Numero d'ordine	Data	Ora	Osservazioni obbiettive	Bagno	Pressione arteriosa in mm. Hg.	Cuore e polso	Proprietà generali (
	13 agosto 1900	4. 47′ p.	. .	. .	130	. .	. .
		4. 57′ p.	. .	. .	. .	93, un poco irregolare, il limite del cuore arriva al bordo sternale destro.	. .
1		5,10′ p.	. .	Si getta in acqua	. .	. .	160/1024 Gialla, acida, lim
		5. 45′ p.	Cute molto arrossata, tremore diffuso a tutto il corpo, crampo al retto e all'adduttore della gamba destra; dolore alla regione epatica; cianosi intensa del collo; intensa sensazione di freddo.	Esce dall' acqua appena ha la prima sensazione di freddo.	. .	Cuore destro dilatato per circa mezzo centimetro: il polso non può contarsi per il tremore fino alle 5,51.	. .
		5. 55′ p.	. .	. .	. .	Battiti cardiaci 108.	. .
2		6. 10′ p.	. .	. .	. .	. .	315/1014 Giallo-chiara, a limpida, mol schiumosa.

(1) In questa colonna il numeratore esprime la quantità delle urine; il denominatore il peso specifico.

(4)

redità. Ha sofferto ileo-tifo nel '94; pleurite nel '95; influenza negli ultimi anni. Dall'ultimo attacco
lla estate da varii anni. In inverno ne fa piuttosto freddi in casa. In questo anno ha iniziato bagni

Urine

Albumina	Urobilina	N totale per mille — gm.	Cl Na per mille — gm.	Quantità per ora — cmc.	N totale per ora — gm.	Cl Na per ora — gm.	Materiali solidi per mille — gm.	Materiali solidi per ora — gm.	Sedimento
. .	. .	. .	. .	. .	. .	. .	. .	. .	. .
. .	. .	. .	. .	. .	. .	. .	. .	. .	. .
—	+ tracce	14.77	12.9	. .	. .	. .	48	. .	. .
. .	. .	. .	. .	. .	. .	. .	. .	. .	. .
. .	. .	. .	. .	. .	. .	. .	. .	. .	. .
+ +	+	9.758	2.5	315	3.074	0.787	28	8.820	Un cilindro ialino, scarsi urati amorfi.

Numero d'ordine	Data	Ora	Osservazioni obbiettive	Bagno	Pressione arteriosa in mm. Hg.	Cuore e polso	Proprietà generali
		6. 15′ p.	. .	. .	125	88, piccolo, ma eguale.	. .
3	13 agosto 1900	6. 42′ p.	. .	. .	. .	. .	56 / 1020 Giallo-chiara, ac limpida.
4		7. 28′ p.	. .	. .	. .	. .	70 / 1023 Gialla, acida, lim
5		8. 45′ p.	. .	. .	. .	. .	64 / 1027 Gialla, acida, lim
6		10. 35′ p.	. .	. .	. .	. .	72 / 1028 Gialla, acida, lim
7	14 agosto 1900	4. 45′ a.	. .	. .	. .	. .	270 / 1024 Gialla, acida, lim
8		7. 50′ a.	. .	. .	. .	. .	124 / 1026 Gialla, acida, lim
9		10. 30′ a.	. .	. .	. .	. .	64 / 1028 Gialla, acida, lim

Urine										
Albumina	Urobilina	N totale per mille — gm.	Cl Na per mille — gm.	Quantità per ora — cmc.	N totale per ora — gm.	Cl Na per ora — gm.	Materiali solidi per mille — gm.	Materiali solidi per ora — gm.	Sedimento
. .	. .	. .	. .	. .	. .	. .	. .	. .	. .
+	—	14.000	15.20	105	1.470	1.596	40	4.200	Parecchi cilindri ialini; urati amorfi.
— (S, R +)	+ tracce	8.700	22.00	91	0.792	2.002	46	4.186	. .
— (S, R + ?)	+ tracce	11.368	16.80	50	0.568	0.840	54	2.700	. .
— (S, R + legg.)	+ ? traccia minima ?	13.160	16.16	39	0.513	0 630	56	2.184	. .
— (R + ?)	+ tracce	14.244	15.80	44	0.627	0.695	48	2.112	. .
— (R +)	+ tracce minime	11.378	14.80	40	0.455	0.592	52	2.080	. .
— (R + ?)	+ tracce minime	11.200	17.00	24	0.269	0.408	56	1.344	. .

*
* *

Dai miei esperimenti che ho eseguito su 35 individui, sui quali fu studiata l'azione di 115 bagni con più che 350 analisi di urine si possono trarre le seguenti conclusioni:

1. La albuminuria dopo i bagni freddi può ritenersi un fenomeno costante.

2. I vari soggetti non reagiscono ugualmente a bagni freddi presi nelle medesime condizioni; alcuni mostrano la albuminuria con maggiore facilità, e precisamente i soggetti meno robusti, i più magri, quelli che risentono maggiormente la sensazione del freddo.

3. Come limiti di temperatura per provocare il fenomeno possono ritenersi i 12°-13° centigradi anche se la immersione non dura più di tre minuti, mentre quando la temperatura è di 15°-20° occorre che il bagno duri più di 15'. Al disopra di questa temperatura la albuminuria non si presenta anche se il bagno dura più a lungo.

4. La albuminuria è molto rapida a comparire dopo il bagno freddo. Una ricerca intrapresa allo scopo preciso di determinare questo tempo, lasciando in vescica un catetere a permanenza, mi ha dimostrato che la albuminuria può aversi nettissima dopo undici minuti dalla fine di un bagno a 10°,5 durato dieci minuti.

5. La albuminuria è rapida a scomparire, tanto più quanto è stata lieve, ha una durata di qualche ora. Il giorno seguente al bagno è sempre scomparsa.

6. Non sembra che l'abitudine al bagno freddo attenui il fenomeno. Molti dei soggetti osservati da me che eseguivano bagni invernali da qualche anno, lo presentano ugualmente come i soggetti che non avevano abitudine di praticare bagni freddi.

7. Il grado della albuminuria è lievissimo; nei casi più marcati si arriva appena alla quantità di gm. 0. 25 per mille.

8. La albumina eliminata appartiene alla specie delle albumine del siero, non alla nucleo-albumina (antica mucina).

9. Nel sedimento delle urine analizzate non è raro di riscontrare cilindri ialini. Frequentemente è la comparsa di cristalli di ossalato di calce.

10. Il bagno freddo, sebbene non costantemente, fa aumentare la diuresi, la quale spesso supera di molto la norma. Questo aumento nella eliminazione della urina sembra più evidente dopo i bagni più brevi e negli individui che hanno maggiormente sofferto della sensazione del freddo.

11. Mettendo in confronto la albuminuria con la diuresi si vede che in generale quando si ha albuminuria si ha anche aumentata diuresi; ma che tra questi due fenomeni non vi è una relazione costante, potendosi avere l'albuminuria anche con diuresi normale o perfino diminuita; mentre viceversa la poliuria non è sempre accompagnata da albuminuria.

12. La poliuria può durare anche per parecchie ore dopo un bagno freddo.

13. La eliminazione dei materiali solidi in toto, calcolati dalla densità delle urine, è aumentata dopo il bagno freddo, tanto quando si è provocata l'albuminuria tanto quando non si è provocata.

14. A conferma della conclusione precedente analisi quantitative esatte hanno dimostrato che tanto l'azoto totale e la urea, quanto i cloruri sono aumentati nelle urine.

15. I bagni freddi non sono capaci di provocare urobilinuria.

16. La pressione arteriosa aumenta dopo bagni freddi e docce di breve durata: mentre in bagni di maggiore durata si verifica una diminuzione che può durare anche qualche ora.

17. Quando il bagno fu molto prolungato e l'azione del freddo fu intensa si notò aumento ed irregolarità nelle pulsazioni cardiache; cianosi più o meno diffusa e talora dilatazione evidente del cuor destro.

***

Quanto alla patogenesi di questa albuminuria da bagni freddi, quantunque da parecchi autori, più per considerazioni aprioristiche che in base a dati di fatto sia stata messa in rapporto con stasi renale, vediamo che questa spiegazione non regge.

Secondo le esperienze del Lambert la perfrigerazione cutanea aumenta la secrezione renale sia immediatamente, sia con alquanto ritardo; poichè il rene da principio prende parte alla contrazione generale dei vasellini arteriosi (donde ne risulta una diminuzione della secrezione); alla quale succede in un tempo più o meno breve un rilasciamento nella tonicità dei vasi, la quale dà luogo ad aumento di velocità del sangue attraverso i glomeruli (e perciò ad aumento di secrezione) tanto più che questa dilatazione accade mentre la pressione arteriosa generale è elevata.

Una serie di altre esperienze e le stesse determinazioni comparative fatte da me trà la pressione arteriosa generale e la diuresi dimostrano che nel rene possono verificarsi condizioni tali da rendere indipendente la circolazione locale dalla pressione generale in modo da risultarne aumento di diuresi anche a pressione generale diminuita.

Ora non è l'aumento di velecità sanguigna nei glomeruli; ma la condizione opposta, come fu dimostrato dal Murri per il primo, quella che è capace di determinare il fenomeno della albuminuria.

Questo fenomeno, il quale, come abbiamo detto, nei miei casi era o no accompagnato da poliuria deve avere un meccanismo di produzione differente.

In alcune esperienze su animali nelle quali si è arrivati a gradi assai più intensi la albuminuria veramente può essere riferita alla stasi.

Per alcune specie di albuminurie è stato supposto che la albumina circolante subisca tali cambiamenti molecolari da farla rassomigliare alla albumina d'uovo; la quale sarebbe espulsa dall'organismo come una sostanza estranea.

Ma noi non possediamo alcun argomento per poter ammettere neppure nel caso nostro una tale ipotesi, se finora non abbiamo criteri sicuri per potere riconoscere l'albumina d'uovo nelle urine, come risulta da un diligente lavoro di Verdelli e Gabbi, e se nelle albuminurie provocate negli animali da iniezioni di albume d'uovo non possiamo decidere se accanto alla uovo-albumina trasudi o no della siero-albumina

Di più, da due esperienze fatte da me sull'uomo con iniezione sottocutanea

di poca quantità di bianco d'uovo, risulterebbe che questa, almeno nella massima parte, non è eliminata come sostanza estranea dall'organismo umano.

Più seducente sembrerebbe la ipotesi del SENATOR il quale ammette un rapporto stretto tra la albuminuria da bagni freddi e la emoglobinuria a frigore; come alla emolisi furono riportate da RALFE e da altri alcune altre specie di albuminuria.

Seppure vogliamo concedere che la albuminuria che si osserva nei casi di emoglobinuria dipenda dalla emolisi (sulla qual cosa non vi è davvero accordo tra i varii autori) noi troviamo una differenza sostanziale tra i casi di emoglobinuria a frigore e le albuminurie da bagni freddi, in quanto queste ultime sono un fenomeno costante, mentre quelle si manifestano eccezionalmente negli individui predisposti. Nemmeno sono registrate nella letteratura osservazioni di emoglobinuria dopo bagni freddi prolungati.

Ma l'argomento più valido per escludere una emolisi nei bagni freddi ci è fornito dalla assenza di urobilinuria; la quale non mancava invece, per questa causa, in alcune clorotiche « da freddo » studiate dal MURRI.

A togliere il dubbio che forse la albuminuria provocata dal bagno freddo potesse impedire il passaggio della urobilina per i reni applicai un bagno freddo ad un malarico in modo da renderlo albuminurico, e non riscontrai che l'urobilinuria regolarmente esistente in malati di simile genere avesse subìto deviazioni dalla regola.

Anche poco ammissibile sembra l'idea di una albuminuria tossica, perchè è difficile concepire la produzione di un veleno (per esempio per soppressione delle funzioni cutanee) per una azione che dura solamente 3 minuti, mentre qualche grado di aumento nella temperatura dell'acqua non è più capace di far comparire il fenomeno.

Nè meno probabile sembra il supporre che il bagno freddo valga a mettere in evidenza una albuminuria latente, poichè non solo occorrerebbe ammetterne l'esistenza nel 100 °/₀ degli individui; ma anche in questa ipotesi aumentando la pressione e la velocità sanguigna nel rene l'albuminuria dovrebbe piuttosto diminuire o sparire anzichè esser messa in evidenza.

Se nel sedimento si ritrovano talora cilindri, ciò non costituisce il primo esempio di albuminurie non nefritiche accompagnate da cilindruria.

***

Credo che le albuminurie da bagni freddi vadano annoverate tra quelle dovute ad irritazione cutanea di cui esistono numerosi esempii in letteratura. Il meccanismo accadrebbe per azione del sistema nervoso le cui terminazioni periferiche rimarrebbero impressionate dal bagno freddo.

Generalmente si crede che le albuminurie da causa nervosa si esplichino solo indirettamente per mezzo dei disturbi vasomotorii indotti nel rene. Ma una serie di argomenti, quali lo stretto rapporto delle terminazioni nervose con gli elementi renali dimostrato da BERKLEY, l'azione trofica del vago sui reni dimostrata da ARTHAUD e BUTTE, MASIUS, VANNI e più recentemente dal BOERI, ci devono fare ammettere che il sistema nervoso può dare origine ad albuminurie anche senza l'intermedio dei vasi.

Ma sopratutto la poliuria che accompagna molte albuminurie da cause nervose sperimentali e cliniche ci fa escludere la influenza indiretta della circolazione, se dobbiamo ritenere che una albuminuria da disturbi di circolo sia cagionata solo dalla stasi.

La impressione nervosa trasmessa ai centri verrebbe riflessa sul rene o per la via del vago o per quella del simpatico, poichè le esperienze ci dimostrano che le lesioni tanto dell'uno quanto dell'altro di questi nervi sono capaci di produrre albuminuria.

Contemporaneamente anche la circolazione renale può subire modificazioni per effetto della perfrigerazione cutanea.

Con il meccanismo da me ammesso riescono bene spiegabili tutti i fatti osservati; il comparire del fenomeno ad un' eccitazione anche brevissima, purchè intensa, la rapidità e la fugacità di esso, la diversa reazione dei varii soggetti.

Queste albuminurie devono essere ritenute come funzionali.

***

Quanto alla importanza pratica del fenomeno è da rammentare come il Johnson ammetta come non raramente i bagni freddi presi senza precauzioni igieniche possano essere il punto di partenza di una vera e propria lesione renale.

Poca importanza pratica evidentemente va data al fenomeno, se viene indotto per una volta tanto dopo un bagno o troppo freddo o troppo prolungato.

Ma se l'albuminuria provocata diventa un fenomeno di tutti i giorni è evidente che alla lunga il rene non può non risentirne effetti nocivi.

La pratica dei bagni troppo freddi va quindi sconsigliata in genere, ed assolutamente proscritta quando vi sia anche il sospetto di lesioni renali latenti.

LETTERATURA.

Arthaud et Butte. *Du nerf pneumogastrique.* Paris, 1892.

Berckley. *Journal Path. and Bacteriol.*, vol. I, 1893.

Boeri. *Intorno all'influenza del vago sui reni. Ricerche sperimentali.* Riforma medica, numeri 229-31, 1896.

Flensburg. *Untersuchungen über die Art und das Auftreten der Albuminurie bei übrigens gesunden Personen.* Skandinavisches Archiv für Physiologie, Vol. IV, 1893, pag. 410.

Johnson. *Temporary albuminuria the result of cold bathing.* British med. Jour., 6 dec. 1873.

Id. *The clinical history of intermittent and latent albuminuria.* British medical Journal, 1889, I, pag. 225.

Masius. *De l'influence du pneumogastrique sur la sécrétion urinaire.* Bull. de l'Acad. Royale de Belgique, 3 s. t. XV, n. 3, 1888.

Id. *Recherches sur l'action du pneumogastrique et du grand sympatique sur la sécrétion urinaire.* Ibid. t. XVI, n. 7, 1888.

Murri. *L'azione del freddo nelle clorotiche e la fisiopatologia della Clorosi.* Policlinico, 1894, anno I, fasc. V., pag. 201.

Id. *Della emoglobinuria da freddo.* Rivista clinica, nov. e dic. 1879.

Osswald. *Cyclische Albuminurie und Nephritis.* Zeitschrift für klinische Medicin, Bd. XXVI, 1894, pag. 73.

Ralfe. *Functional albuminuria and its relation to haemoglobinuria.* Brit. med. journ. 1886, nov. 27, pag. 1012.

Senator. Enciclopedia di Eulenburg, 3ª ediz. 1894, articolo *Albuminurie,* vol. I, pag. 397 (1ª ediz. 1880).

Vanni. *L'azione del vago sul rene.* Rivista clinica e terapeutica, anno XV (1893), n. 11, novembre, pag. 561.

Verdelli e Gabbi. *Sull'albuminuria sperimentale per iniezioni di ovoalbumina.* Archivio italiano di Clinica Medica, 1896, XXXV.

II.

Contributo allo studio del ricambio e della dieta nelle nefriti

per il dott. POLIDORO LICCI, Assistente.

TAVO

(*Continuazione e fine, vedi fasc. 8*).

Ammalato: Ferrando Francesco, anni 39. — *Nefrite parenchimatosa.*

Giorno	Introiti — Alimenti — Qualità	Quantità — gm	N cont.	H_2O cont.	Calorie	NT	Calorie totali	Calorie per Kg.	Totale liquidi introdotti	Orine — Quantità — cmc.	NT	NE
	Caffè . .	100	—	100	—							
	Latte . . .	450	2.11	405	270							
	Pane . . .	60	1.00	20	132							
	Brodo . .	400	0.28	400	—							
1	Pasta . . .	70	1.19	21	175	13.30	1521	21	1269	1290	14.62	12.0
	Carne . . .	200	6.80	150	196							
	Burro . . .	70	0.12	9	525							
	Uova . N.	2	1.8	64	160							
	Vino . . .	100	—	100	63							
	Caffè . . .	100	—	100	—							
	Latte . . .	300	1.41	270	180							
	Pane . . .	60	1.00	20	132							
	Brodo . .	200	0.14	200	—							
2	Pasta . . .	40	0.68	12	100	7.60	878	12	813	1145	13.95	11.8
	Carne . . .	100	3.40	75	98							
	Burro . . .	30	0.07	3.9	225							
	Uova . N.	1	0.90	32	80							
	Vino . . .	100	—	100	63							
	Caffè . . .	100	—	100	—							
	Latte . . .	450	2.11	405	270							
	Pane . . .	60	1.00	20	132							
	Brodo . .	400	0.28	400	—							
3	Pasta . . .	100	1.7	30	250	11.42	1452	20	1225	1135	14.46	12.07
	Carne . . .	130	4.42	98	127							
	Burro . . .	60	0.11	8	450							
	Uova . N.	2	1.8	64	160							
	Vino . . .	100	—	100	63							
	Caffè . . .	100	—	100	—							
	Latte . . .	450	2.11	405	270							
	Pane . . .	60	1.00	20	132							
	Brodo .	400	0.28	400	—							
4	Pasta . . .	100	1.7	30	250	13.25	1841	25	1269	1035	12.40	9.56
	Carne . . .	182	6.18	136	178							
	Burro . . .	105	0.18	14	788							
	Uova . N.	2	1.8	64	160							
	Vino . . .	100	—	100	63							

'ERZA.

?eso del corpo al principio dell'osservazione Kg. 73. 200, dopo Kg. 73.

Esiti						Osservazioni	
Feci				NT emesso	Liquido totale emesso	N eliminato come albumina	Risultato finale
Quantità — gm.	NT	Ceneri	Grassi				
—	—	—	—	14. 62	1290	2. 62 corrispondente a 16. 77	Bilancio negativo (— 2. 53 in media al giorno). Diminuzione del peso del corpo corrispondente a kg. 0. 200. L'albuminuria è di gm. 13. 86 °/₀₀ al giorno in media.
147	0. 81	2. 28	4. 04	14. 76	1274	2. 12 corrispondente a 13. 57	
—	—	—	—	14. 46	1135	2. 39 corrispondente a 15. 30	
170	0. 94	2. 74	4. 67	13. 34	1185	2. 84 corrispondente a 18. 18 di albumina	

Giorno	Introiti: Alimenti: Qualità	Quantità — gm.	N cont.	H_2O cont.	Calorie	NT	Calorie totali	Calorie per Kg.	Totale liquidi introdotti	Orine: Quantità — cmc.	Orine: NT	Orine: NE
	Caffè . . .	100	—	100	—							
	Latte . . .	450	2.11	405	270							
	Pane . . .	60	1.00	20	132							
	Brodo . .	400	0.28	400	—							
5	Pasta. . .	100	1.7	30	250	12.84	1792	25	1259	1120	14.30	11.3[illegible]
	Carne. . .	170	5.78	127	167							
	Burro. . .	100	0.17	13	750							
	Uova . N.	2	1.8	64	160							
	Vino . . .	100	—	100	63							
	Caffè . . .	100	—	100	—							
	Latte . . .	400	1.88	360	240							
	Pane . . .	—	—	—	—							
	Brodo . .	400	0.28	400	—							
6	Pasta. . .	80	1.46	24	200	12.47	1575	22	1236	1285	14.39	11.5[illegible]
	Carne. . .	150	5.10	112	147							
	Burro. . .	90	0.15	12	605							
	Uova . N.	4	3.6	128	320							
	Vino . . .	100	—	100	63							
	Caffè . . .	100	—	100	—							
	Latte . . .	400	1.88	360	240							
	Pane . . .	—	—	—	—							
	Brodo . .	450	0.31	450	—							
7	Pasta. . .	100	1.7	30	250	11.06	1721	24	1256	1000	11.64	10.10
	Carne. . .	100	3.40	75	98							
	Burro. . .	100	0.17	13	750							
	Uova . N.	4	3.6	128	320							
	Vino . . .	100	—	100	63							
					Totali . . .	**81.94**	**10780**	**—**	**8327**	**8010**	**95.76**	**78.46**
Medie giornaliere						11.70	1540	21	1189	1144	13.68	11.20

Esiti						Osservazioni	
Feci				NT emesso	Liquido totale emesso	N eliminato come albumina	Risultato finale
Quantità — gm.	NT	Ceneri	Grassi				
—	—	—	—	14.30	1120	2.95 corrispondente a 18.88	
165	0.91	2.56	4.53	15.30	1430	2.84 corrispondente a 18.18	
220	1.21	3.42	6.05	12.85	1194	1.54 corrispondente a 9.86	
702	**3.87**	**11.00**	**19.29**	**99.63**	**8628**	**17.30** corrispondente a **110.74**	
100	0.55	1.57	2.75	14.23	1232	2.47 corrispondente a 15.82	

TAV

Ammalato: Ferrando Francesco, anni 39. — *Nefrite parenchimatosa.* — P

Giorno	Introiti									Orine		
	Alimenti		N cont.	H_2O cont.	Calorie	NT	Calorie totali	Calorie per Kg.	Totale liquidi introdotti	Quantità — cmc.	NT	NE
	Qualità	Quantità — gm.										
1	Latte . . .	3600	17.10	3240	2160	17.10	2160	30	3240	1450	13.88	11.
2	Latte . . .	4000	19.00	3600	2400	19 00	2400	33	3600	2865	15.24	13.
3	Latte . . .	3600	17.10	3240	2160	17.10	2160	30	3240	3640	17.22	15.
					Totali . . .	**53.20**	**6720**	—	**10080**	**7955**	**46.34**	**40.**
Medie giornaliere						17.73	2240	31	3360	2651	15.45	13.

TAV

Ammalato: Ferrando Francesco, anni 39. — *Nefrite parenchimatosa.* — P

Giorno	Introiti									Orine		
	Alimenti		N cont.	H_2O cont.	Calorie	NT	Calorie totali	Calorie per Kg.	Totale liquidi introdotti	Quantità — cmc.	NT	NE
	Qualità	Quantità — gm.										
1	Latte . . .	450	2.11	405	270	15.41	2014	28	1463	2200 (densità 1013)	13.55	11.
	Caffè . . .	100	—	100	—							
	Brodo . .	500	0.35	500	—							
	Carne. . .	150	5.10	112	147							
	Uova . N.	4	3.6	128	320							
	Vino . . .	150	—	150	94							
	Burro. . .	100	0.17	13	750							
	Formaggio	20	1.45	8	50							
	Pane . . .	15	0.25	5	33							
	Pasta. . .	140	2.38	42	350							

QUARTA.

del corpo al principio dell'osservazione Kg. 72.500, dopo Kg. 72.600.

Esiti						Osservazioni	
Feci				NT emesso	Liquido totale emesso	N eliminato come albumiua	Risultato finale
Quantità — gm.	NT	Ceneri	Grassi				
107	0.72	1.66	2.94	14.60	1544	2.23 corrispondente a 14.27	Equilibrio quasi perfetto, leggerissima ritenzione (0.02 per giorno in media). Peso del corpo quasi stazionario. Raggiunge la cifra medin di eliminaz. al 2° giorno. L'albuminuria è in media per giorno di gm. 5 °/oo.
335	1.85	5.20	9.20	17.09	3160	1.76 corrispondente a 11.26	
765	4.22	11.88	21.03	21.44	4314	2.22 corrispondente a 14.21	
1207	**6.79**	**18.74**	**33.17**	**53.13**	**9018**	**6.21** corrispondente a **39.74**	
402	2.26	6.25	11.06	17.71	3006	2.07 corrispondente a 13.25	

QUINTA.

del corpo al principio dell'osservazione Kg. 72.700, dopo Kg. 71.600.

Esiti						Osservazioni	
Feci				NT emesso	Liquido totale emesso	N eliminato come albumina	Risultato finale
Quantità — gm.	NT	Ceneri	Grassi				
582	3.21	9.04	16.00	16.76	2712	2.47 corrispondente a 15.81 di albumina	Bilancio positivo (+ 0.34). Diminuzione del peso del corpo corrispondente a kg. 1.100; questa diminuzione coincide collo scaricarsi degli edemi, infatti dal bilancio dei liquidi risulta una diuresi aumentata. L'albuminuria è in media per giorno gm. 9.10 °/oo.

Giorno	Introiti									Orine		
	Alimenti		N cont.	H_2O cont.	Calorie	NT	Calorie totali	Calorie per Kg.	Totale liquidi introdotti	Quantità — cmc.	NT	NE
	Qualità	Quantità — gm.										
2	Latte . . .	450	2. 11	405	270	17. 86	2168	30	1515	1650 (densità 1014)	14. 60	12. 4
	Caffè . . .	100	—	100	—							
	Brodo . .	500	0. 35	500	—							
	Carne. . .	200	6. 80	150	196							
	Vino . . .	150	—	150	94							
	Burro. . .	100	0. 17	13	750							
	Formaggio	20	1. 45	8	50							
	Uova. N.	4	3. 6	128	320							
	Pane . . .	40	0. 66	13	88							
	Pasta. . .	160	2. 72	48	400							
3	Latte . . .	450	2. 11	405	270	20. 81	2230	31	1595	1855 (densità 1014)	18. 18	15. 0
	Caffè . . .	100	—	100	—							
	Brodo . .	500	0. 35	500	—							
	Carne. . .	280	9. 52	210	275							
	Uova. N.	5	4. 5	160	400							
	Vino . . .	150	—	150	94							
	Burro. . .	100	0. 17	13	750							
	Formaggio	20	1. 45	8	50							
	Pane . . .	30	0. 5	10	66							
	Pasta. . .	120	2. 21	39	325							
4	Latte . . .	450	2. 11	405	270	15. 88	2069	29	1398	1620 (densità 1014)	16 46	13. 8
	Caffè . . .	100	—	100	—							
	Brodo . .	450	0. 31	405	—							
	Carne. . .	195	6. 63	150	191							
	Uova. N.	4	3. 6	118	320							
	Vino . . .	150	—	150	94							
	Burro. . .	100	0. 17	13	750							
	Formaggio	20	0. 35	8	50							
	Pane . . .	20	0. 33	7	44							
	Pasta. . .	140	2. 38	42	350							
					Totali . . .	**69. 96**	**8481**	—	**5971**	**7325**	**62. 79**	**52. 3**
Medie giornaliere						17. 49	2120	30	1492	1831	15. 69	13. 0

Esiti						Osservazioni	
Feci				NT emesso	Liquido totale emesso	N eliminato come albumina	Risultato finale
Quantità — gm.	NT	Ceneri	Grassi				
—	—	—	—	14.60	1650	2.13 corrispondente a 13.63 di albumina	
—	—	—	—	18.18	1855	3.18 corrispondente a 20.35	
475	2.62	7.38	13.06	19.08	2038	2.63 corrispondente a 16.83	
1057	**5.83**	**16.42**	**29.06**	**63.62**	**8255**	**1[illegible].41** corrispondente a **66.62**	
264	1.46	4.10	7.26	17.15	2064	2.60 corrispondente a 16.65	

TAV

Ammalato: Ferrando Francesco, anni 39. — *Nefrite parenchimatosa.* — P

Giorno	Introiti — Alimenti — Qualità	Quantità — gm.	N cont.	H_2O cont.	Calorie	NT	Calorie totali	Calorie per Kg.	Totale liquidi introdotti	Orine — Quantità — cmc.	NT	NI
1	Latte . . .	3600	17.10	3240	2160	17.10	2160	33	3240	3350	16.88	15.
2	Latte . . . Pane . . . Uova . N.	3600 80 1	17.10 1.32 0.9	3240 27 32	2160 176 80	19.32	2416	37	3299	3900	14.52	13.
3	Latte . . . Pane . . . Uova . N.	3600 80 2	17.10 1.32 1.8	3240 27 64	2160 176 160	20.22	2496	38	3331	5050	17.67	15.
4	Latte . . . Pane . . . Uova . N.	3600 70 1	17.10 1.12 0.9	3240 23 32	2160 154 80	19.12	2394	37	3295	4100	16.30	14.
5	Latte . . . Pane . . . Uova . N.	3600 70 1	17.10 1.12 0.9	3240 23 32	2160 154 80	19.12	2394	37	3295	3020	14.88	13.
6	Latte . . . Pane . . . Uova . N.	3600 70 1	17.10 1.12 0.9	3240 23 32	2160 154 80	19.12	2394	37	3295	2200	15.09	14.
7	Latte . . . Pane . . . Uova . N.	3600 70 1	17.10 1.12 0.9	3240 23 32	2160 154 80	19.12	2394	37	3295	2300	16.10	15.
					Totali . . .	**133.12**	**16648**	—	**23050**	**23920**	**111.44**	**102.**
Medie giornaliere						19.02	2378	37	3292	3417	15.92	14.

ESTA.

l corpo al principio dell'osservazione Kg. 71. 600, dopo Kg. 58. 300.

Esiti						Osservazioni	
Feci				NT emesso	Liquido totale emesso	N eliminato come albumina	Risultato finale
Quantità — gm.	NT	Ceneri	Grassi				
83	0. 46	1. 29	2. 28	17. 34	3423	1. 31 corrispondente a 8. 38	Bilancio positivo (+ 1. 73 di azoto ritenuto in media al giorno). Diminuzione del peso del corpo per la completa scomparsa degli edemi kg. 13. 300. L'organismo raggiunge la cifra media di eliminazione al 4° giorno. L'albuminuria è di grammi 2. 47 °/₀₀ al giorno in media.
—	—	—	—	14. 52	3900	1. 42 corrispondente a 9. 09	
170	0. 94	2. 64	4. 67	18. 61	5200	2. 40 corrispondente a 15. 36	
360	1. 99	5. 59	9. 89	18. 29	4417	1. 38 corrispondente a 8. 83	
665	3. 67	10. 33	18. 28	18. 55	3606	1. 27 corrispondente a 8. 13	
400	2. 21	6. 21	11. 00	17. 30	2552	0. 92 corrispondente a 5. 89	
60	0. 33	9. 26	1. 65	16. 43	2353	0. 52 corrispondente a 3. 33	
1738	**9. 60**	**35. 32**	**47. 77**	**121. 04**	**25451**	**9. 22** corrispondente a **59. 01**	
248	1. 37	5. 05	6. 82	17. 29	3636	1. 31 corrispondente a 8. 43	

Tavola Settima.

Ammalato: Bernardini Mario, anni 42 — *Nefrite parenchimatosa.*

Introiti		Eliminazione								Osservazioni
Ora del pasto	Alimenti — gm.	Urine: Ore	Urine: Quantità — cmc.	Urine: NT %	Urine: NE %	Feci: Quantità — gm.	Feci: NT	NT eliminato	N emesso come albumina	Risultato finale
				1° giorno.						
6	Brodo . 500	9	170	0.76	0.59	..	..	..	0.17	Bilancio positivo con una ritenzione di gm. 2. 28 di azoto.
	Pasta . 100	11	160	0.70	0.63	..	..	..	0.07	
13	Pane . 100									
	Burro . 60	13	135	0.84	0.70	..	..	..	0.14	Albuminuria gm. 4. 48 ‰.
	Carne . 300									
	Uova N. 2	15	85	1.03	0.84	171	3.05	..	0.19	Maggiore eliminazione d'azoto tre ore dopo i pasti, cioè alle ore 9, alle 15 e alle 21.
18	Brodo . 500	17	95	0.93	0.78	.	..	..	0.15	
	Carne . 90	19	180	0.96	0.80	..	..	..	0.16	
	Burro . 50									
	Pasta . 100	21	85	1.03	0.84	..	..	..	0.19	
	Uova N. 2									
	Azoto totale introdotto gm. 20. 78	Ore 7 del giorno dopo	780	0.96	0.76	..	..	18.50	0.20	
				2° giorno.						
6 ½	Brodo . 400	9	155	0.89	0.60	..	..	..	0.29	Bilancio positivo con una ritenzione di gm. 5. 28 di azoto.
	Pasta . 100	11	200	0.88	0.71	..	..	..	0.17	
12 ½	Uova N. 2	13	125	0.89	0.69	..	..	..	0.20	Albuminuria gm. 9. 60 ‰.
	Carne . 400									
	Burro . 85	15	125	1.22	0.84	..	..	.	0.38	Maggiore eliminazione di azoto due ore e mezza dopo i pasti, cioè alle 9, alle 15 e alle 21.
	Pane . 100	17	90	1.04	0.73	141	2.51	..	0.31	
18 ½	Brodo . 500	19	120	1.00	0.78	..	..	..	0.22	
	Pasta . 100									
	Uova N. 2	21	95	1.08	0.80	..	..	..	0.28	
	Azoto totale introdotto gm. 20. 96	Ore 7 del giorno dopo	415	1.02	0.85	..	..	15.68	0.17	

Introiti		Eliminazione								Osservazioni
		Urine				Feci				
Ora del pasto	Alimenti — gm.	Ore	Quantità — cmc.	NT %	NE %	Quantità — gm.	NT	NT eliminato	N emesso come albumina	Risultato finale
				3° giorno.						
8	Brodo . 380	9	160	1.04	0.86	..	..	..	0.18	Bilancio positivo con una ritenzione di gm. 2.99 di azoto.
	Burro . 50 Pasta . 100	11	120	1.25	1.00	..	..	..	0.25	
	Uova N. 2	13	85	1.54	1.40	..	..	..	0.14	Albuminuria gm. 8.32 ‰.
12	Carne . 300	15	90	1.36	1.17	..	..	..	0.19	Maggiore eliminazione di azoto tre ore dopo i pasti.
	Pane . 22	17	125	1.53	1.36	110	1.95	..	0.17	
18	Brodo . 200	19	90	1.47	1.35	..	..	..	0.12	
	Pasta . 40 Uova N. 6	21	90	1.51	1.22	..	..	..	0.29	
	NT introdotto gm. 19.54	Ore 7 del giorno dopo	420	1.03	0.85	..	..	16.55	0.18	

* * *

A proposito della patologia del ricambio dell'azoto nei nefritici, regna ancor oggi un gran disaccordo per i risultati diversi e per le concezioni teoriche cui ogni autore si è creduto in dovere di assurgere in base alle sue osservazioni. Bartels, Wagner, Rosenstein asseriscono d'avere costantemente ottenuta una ritenzione d'azoto; Fränkel ottiene l'equilibrio e ne deduce che l'ammalato si comporta riguardo all'eliminazione dell'azoto come un sano nutrito per un tempo più lungo colla stessa dieta. Leube e Salkowski hanno dei risultati analoghi ed approssimativi a quelli di Fränkel; però li mettono in rapporto con un aumento di funzione vicariante nelle parti secretrici del rene ancora atte a funzionare. Fleischer, in un lavoro sulla sclerosi renale, dice che l'equilibrio si può avere, ma al principio della malattia; quanto più questa invece è inoltrata, tanto maggiormente il ricambio si accosta alla ritenzione dell'azoto.

Kornblum e Köhler giudicano errati i risultati di Fleischer, perchè mancano di tabelle precise e di un'analisi accurata di tutti gli alimenti. Müller, nella clinica di Leyden, esegue degli esperimenti in proposito e conclude notarsi una certa ritenzione di azoto nelle nefriti croniche, ma laddove l'alimentazione era eccessivamente ricca d'azoto; in quei casi invece in cui nella dieta il contenuto azotico diminuiva si avevano diversi risultati; quando la ritenzione e quando la perdita maggiore.

Vengono poi i lavori classici di v. Noorden, in cui egli non riscontra

una relazione tipica e costante tra l'introduzione e l'esito dell'azoto nei nefritici cronici; anzi altrove, in lavori più recenti, egli aggiunge che l'eliminazione dell'azoto in questi ammalati si comporta in un modo da lui detto *bizzarro*.

Bond e Lifchitz giudicano costante e regolare la diminuzione di eliminazione di azoto. Anche Kornblum, in un lavoro pubblicato nell'Arch. di Virchow, assolutamente nega la ritenzione dell'azoto nelle nefriti croniche. Sarebbero importantissime le conclusioni di Mann, se le sue ricerche non difettassero un po' di precisione; egli ottenne con un aumento dell'azoto introdotto un contemporaneo aumento di azoto eliminato per le urine, ma nello stesso tempo un aumento di ritenzione. Köhler, in un lavoro pubblicato pochi mesi fa, combatte l'opinione di v. Noorden riguardo al comportamento, da questi detto *bizzarro*, dell'eliminazione dell'azoto nelle nefriti, perchè non lo ha riscontrato nei suoi casi; in due dei quali egli trova invece una ritenzione di azoto a poco a poco crescente.

*
* *

In questo breve riassunto storico è caratteristica la molteplicità dei concetti teorici non tanto, quanto la diversità dei risultati ottenuti. Portando il mio modesto contributo sperimentale, non oserò menomamente entrare a discutere le diverse conclusioni cui son vennti mano mano tanti illustri clinici e sperimentatori; solo, trattandosi di fatti sperimentali, dirò che molti di essi peccano in quella rigorosità ed in quella precisione indagatrice che Köhler non riscontra nelle ricerche di Mann, Kornblum in quelle di Fleischer e v. Noorden nelle osservazioni di Prior. Inoltre il numero troppo esiguo degli esperimenti riportati in ciascun lavoro non può imporre una conclusione decisiva.

Ho esposti più sopra in succinto i diversi risultati ottenuti nelle mie osservazioni ed ora, rilevando i loro caratteri comuni e quelli in cui si differenziano, cercherò di trarre dai tanti fattori isolati e come tali di piccola importanza, quelle conclusioni più generali che ne scaturiscono.

Anzitutto, lasciando per ora da parte quanto interessa la qualità dei cibi di cui formai i pasti dei miei ammalati, debbo far notare che nella I, IV, V, VI osservazione, vi fu una ritenzione di azoto, sebbene molto tenue.

Anzi, se per un momento pensiamo che in queste due ultime osservazioni vi fu un aumento della quantità dell'urina per lo scaricarsi in essa del liquido trasudato che infiltrava i tessuti e costituiva gli edemi diffusi, certamente bisogna pensare che la ritenzione dovette essere ancora maggiore di quel che non sembri realmente, giacchè questo liquido, che abbandonava l'organismo e si eliminava per le urine, conteneva certamente una certa quantità di azoto. Se noi quindi vogliamo tenerne conto nella valutazione dei risultati del ricambio ottenuti in questi due periodi, ci accorgiamo che l'eliminazione di azoto diventa realmente minore di quanto noi l'abbiamo calcolata ed aumenta perciò corrispondentemente la cifra della ritenzione.

Nella IV osservazione, veramente, giungiamo ad ottenere quasi il bilancio perfetto; dico quasi perchè vi sono gm. 0. 02 di azoto in meno nell'eliminazione.

In ultimo abbiamo la II e III osservazione in cui manifestamente vi è uno sbilancio a scapito dell'organismo, essendo l'eliminazione di azoto

maggiore di qualche grammo dell'introduzione. Ma se, momentaneamente astraendo dalla perdita dell'albumina per il vizio del filtro renale, ci riportiamo alle cifre ottenute dal ricambio di questi periodi, troviamo che l'organismo non è veramente in bilancio negativo, bensì positivo. E precisamente (ad es. nella II osservazione), se noi per un istante lasciamo in disparte i gm. 22. 93 di azoto che, nel periodo di 7 giorni (confr. Tav. II), passavano inalterati nell'urina come albumina, dei gm. 120. 13 di azoto introdotto, solamente gm. 114. 55 venivano eliminati in forma elaborata; vale a dire, che circa 6 grammi di azoto sarebbero rimasti nell'organismo. Lo stesso dicasi della III osservazione in cui, facendo la medesima astrazione dalla perdita d'albumina, si giunge ad avere quasi il bilancio perfetto, invece del bilancio negativo.

Ora questa ritenzione azotica, chiarissima nella I, IV, V, VI osservazione malgrado la enorme perdita di albumina non elaborata, ugualmente chiara nelle altre osservazioni se non teniamo conto dell'albumina non elaborata uscita per le urine per la nefrite esistente, deve attribuirsi ad insufficenza renale, a difetto di secrezione, a deficienza nei poteri di eliminazione delle sostanze di rifiuto? Oppure questa ritenzione, sussistendo anche il vizio patologico del rene, è un indice eloquente di un risveglio delle forze naturali d'autodifesa dell'organismo, è la spia che svela il momento propizio per il rifornimento delle perdite? Io credo a quest'ultima ipotesi, potendo dai risultati ottenuti sperimentalmente trarre degli argomenti per sostenere che l'azoto ritenuto in queste osservazioni sia stato messo a totale vantaggio dell'organismo. Anzitutto i nostri due infermi si trovavano in uno stato avanzato di depauperamento del capitale organico albuminoide, in seguito alle prolungate ed abbondanti perdite per la malattia renale. Avevano quindi, come succede nella convalescenza delle malattie lunghe, una certa attitudine o disposizione a riparare il capitale albuminoide perduto. Inoltre essi, data la relativa abbondanza della dieta, come risulta dal suo coefficiente calorico e azotico, si trovavano nelle condizioni più opportune per fissare albumina, tanto più perchè essi non avevano potuto mai supplire le continue perdite d'albumina, sia perchè le loro occupazioni non permettevano il riposo, sia pure perchè, per la loro scarsa abituale nutrizione, non si erano mai trovati in momenti così opportuni come durante la loro degenza in clinica e specialmente nei periodi delle diverse osservazioni.

Abbiamo poi altri argomenti fornitici dalle nostre tabelle per dimostrare con una prova diretta il modo soddisfacente con cui funzionavano i reni.

Infatti, da esse risulta come il rene si adattasse prontamente alle modificazioni sia quantitative che qualitative della dieta, seguendo passo passo le oscillazioni del suo valore azotico; fatto questo che mancherebbe spesso al rene del nefritico, secondo alcune osservazioni di Prior, Fleischer e Kornblum, ma che non è ammesso però da Mann, il quale riscontrò un certo parallelismo costante tra l'introduzione, l'eliminazione e la ritenzione dell'azoto. Così noi vediamo che un aumento del valore azotico nella dieta porta ad un aumento della cifra nell'azoto elaborato, indizio questo di molto valore, se per poco si voglia dare uno sguardo alle medie ottenute nei nostri risultati.

E mentre ciò risalta evidente dal confronto di quei periodi in cui le oscillazioni nel contingente azotico della dieta sono rilevanti, è addirittura evidentissimo, quasi scrupolosamente esatto, nella IV e V nostra osservazione.

Ricavo dalle tavole corrispondenti:

IV oss. NT introdotto . . .	17. 73	NE	13. 34
V oss. NT » . . .	17. 49	NE	13. 09
Differenza . . .	0. 24		0. 25

Diminuendo cioè di gm. 0. 24 l'azoto della dieta diminuisce ugualmente di gm. 0. 25 l'azoto elaborato.

Dippiù, dalle nostre osservazioni ricaviamo come il rene non solo si adatta alle oscillazioni del contenuto azotico somministrato, ma vi si adatta anche abbastanza *prontamente*, raggiungendo relativamente presto la cifra media dell'eliminazione alla quale si adatta in quel dato periodo,

Così mentre nella

I oss.	(8 giorni)	raggiunge la media al	3° giorno
II »	(7 giorni)	id.	4° »
IV »	(3 giorni)	id.	2° »
VI »	(7 giorni)	id.	4° »

Nella III e V la cosa è un po' incerta.

In quarto luogo, se noi confrontiamo la I osservazione colla II, vediamo che, se in ambedue la cifra dell'azoto riassorbito non viene raggiunta da quella dell'azoto eliminato in forma elaborata, la ritenzione di azoto è molto più marcata nella I serie che non nella II: vale a dire, che la ritenzione di azoto è più marcata con una dieta prevalentemente lattea, che, secondo i concetti comuni e tradizionali, dovrebbe essere la più opportuna; è più marcata con quella dieta che ha un *valore calorico maggiore* e che ha messo l'organismo nelle condizioni di bilancio perfetto. Lo stesso dicasi, confrontando tra loro i risultati delle rimanenti osservazioni. Anzi, se guardiamo la IV e V osservazione in quanto si riferisce a questo punto, vediamo che, sia colla dieta lattea, sia colla mista, rappresentanti ognuna di esse un uguale contingente calorico e azotico, la ritenzione si ha ugualmente nell'una e nell'altra.

Abbiamo in ultimo i fatti clinici, i quali ci dimostrano come in quasi tutte le nostre osservazioni gl'infermi godettero benessere generale e si ebbero delle oscillazioni di peso poco salienti. E precisamente: Un aumento sicuro (gr. 800) nella I osservazione, dopo un periodo, cioè, di otto giorni a dieta di valore calorico e azotico superiore, che mise l'organismo in bilancio positivo, supplendo coll'azoto trattenuto le abnormi perdite di albumina per le urine; una diminuzione (gr. 400) nella II osservazione, ad una dieta cioè più povera e con ritenzione minore di azoto (sempre astraendo dalle perdite per l'urina) insufficiente a coprire le suddette perdite. Se nel secondo ammalato non possiamo tener conto delle oscillazioni del peso del corpo per avvalorare quest'argomento, perchè gli edemi diffusi c'impediscono di valutare giustamente quanto spetti alla riparazione organica albuminoide corrispondente alla ritenzione d'azoto e quanto alla progressiva eliminazione del liquido che infiltrava i tessuti, ce ne serviremo invece per dimostrare come lo stato di benessere generale (e in questo caso la diminuzione degli edemi ne dava una prova) si conservi ugualmente, anzi migliori, durante i periodi di ritenzione. Così per esempio, mentre nella III e IV osservazione, in cui la ritenzione o non c'è o vi è l'equilibrio perfetto, gli edemi rimangono stazionari, nella V e VI, in cui la ritenzione è enormemente maggiore, anche senza l'astrazione delle perdite dell'albumina per le urine, anche senza tener calcolo del-

l'azoto che può essere contenuto nel liquido degli edemi che si vanno mano mano eliminando, vediamo questi ultimi diminuire gradatamente fino a scomparire.

Io credo che questa serie di argomenti si debba considerare come sufficiente per la dimostrazione del concetto suesposto, e che si debba ormai pensare che la ritenzione di azoto, riscontrata quasi sempre apparentemente e in realtà esistente costantemente nei casi miei, sia da riferirsi senz'altro allo sforzo dell'organismo depauperato, impoverito nel suo contingente albuminoideo, per riparare le continue perdite che infallibilmente il vizio renale gl'infligge; anzichè a difetto di eliminazione da parte del rene.

E su questo concetto ho creduto dovere insistere, corredandolo di argomenti più minuziosi, perchè nella maggior parte delle osservazioni precedenti, di questo fattore, della necessità, cioè, di una restituzione delle perdite forti o prolungate dell'organismo, non si tenne debitamente conto, come spesso si trascurò anche la contrapposizione dell'eliminazione d'*azoto totale* e di quello *elaborato;* e per tali fatti si giunse ad una valutazione imperfetta dei risultati ottenuti e ad una estensione indebita dei concetti della *ritenzione prolungata*, e del *bizzarro* comportamento dell'azoturia.

Nasce qui il bisogno di far notare un fatto interessante che in una mia nota preventiva (conversazioni cliniche 23 marzo 1900) sottoponevo al giudizio dei miei illustri maestri e che il prof. Ascoli poi mi proponeva come quesito da risolvere sperimentalmente. Nella II, III e IV osservazione la quantità di albumina non elaborata che si eliminava era sensibilmente maggiore di quella introdotta, non solo, ma anche relativamente maggiore di quella eliminata nelle altre osservazioni. Ora si domanda: l'albumina eliminata ha in qualche modo dei rapporti con quella introdotta, oppure rappresenta in toto albumina tolta all'organismo? È dessa in relazione colla qualità dell'albumina introdotta, o col modo d'introduzione, a dosi refratte come per il latte, o in quantità rilevante data in poche volte come avviene per la dieta carnea e mista?

Gli argomenti surriferiti, per dimostrare pienamente la soddisfacente funzione renale, dimostrano anche, credo, che l'albuminuria nelle nostre osservazioni si debba ritenere, almeno in parte, come alimentare e sia in rapporto più colla forma d'introduzione che colle condizioni del rene. Ho voluto ancora convalidare questi argomenti con una prova diretta sperimentale, dalla quale chiaramente risultasse se l'albumina che compariva nelle urine appartenesse interamente all'albumina dei tessuti, oppure in certo qual modo, ci entrasse anche l'albumina contenuta negli alimenti. Quest'osservazione appartiene al primo ammalato, il quale, rarissimo e mirabile esempio di pazienza ed esattezza, si prestava splendidamente per la esecuzione noiosa e nello stesso tempo minuziosa di quelle cautele pedantescamente precise che occorrevano sia per l'introduzione dei cibi all'ora da me indicata, sia per la emissione e raccolta delle urine periodicamente ogni due ore. Tre volte al giorno ad ore determinate somministravo pasti diversi con diverso contenuto azotico e raccoglievo le urine ogni due ore. Dalle analisi eseguite (Vedi Tav. VII) risulta che: trascorse due ore e mezzo o tre ore dalla presa del cibo l'albuminuria aumenta per diminuire gradatamente fino all'altro periodo del pasto, dopo del quale, al solito trascorse circa tre ore, l'albuminuria ritorna ad aumentare. E così si ripetè per i tre pasti e per i tre giorni che durò l'osservazione.

Da questi risultati ottenuti credo che si possa dedurre un argomento abbastanza sicuro per la dimostrazione dell'esistenza di un' albuminuria alimentare.

*
* *

Venendo ora ad una conclusione pratica, dalle nostre osservazioni risulta che il danno più grave ed evidente cui soggiacevano i nostri nefritici era quello delle condizioni in cui erano infallibilmente trascinati dal vizio renale, a depauperare cioè continuamente il loro contingente organico, se degli opportuni provvedimenti dietetici non venivano in loro aiuto. D'altra parte, essi avevano poi in loro favore dei momenti di tregua del morbo in cui, coadiuvati da un'adatta e sufficiente nutrizione, mettevano a loro profitto questa maggiore introduzione, facilitati dalla tendenza che aveva il loro organismo a rifornirsi delle perdite che subiva, mentre il rene dimostrava di poter sopperire in modo largo e sicuro all'epurazione dell'organismo. Emergono dunque dei dati terapeutici importanti, che in parte non s'accordano forse alle prescrizioni schematiche più accettate. Alimentiamo quanto più è possibile l'infermo, o meglio, introduciamo nel suo organismo la maggior quantità di albumina e di più facile e pronta assimilazione, conoscendo che il bisogno maggiore attuale dell'infermo è quello di riparare alle perdite che subisce e che ha subito per un periodo di tempo più o meno lungo: non senza però esserci nello stesso tempo assicurati che nelle condizioni momentanee del rene noi non possiamo intravedere alcuna controindicazione, la quale impedisca di sopperire nel modo più largo a questo bisogno. L'applicazione di un regime dietetico schematizzato in questi casi non è opportuna, perchè facilmente s'incorre nel pericolo che l'infermo non possa per essa rifornirsi dei capitali albuminoidi perduti in antecedenza; ed inoltre lo si espone alla possibilità di essere sottoposto ad un regime minorativo con tutti i suoi danni.

Esteso questo concetto, forse un po' più attenuato, a tutti gli altri nefritici, non si può negare che esso riesca di una grande importanza pratica; specie per quelle nefriti parenchimali in cui l'albumina che passa inalterata pei reni raggiunge *di frequente cifre assai rilevanti*. Dobbiamo ritenere che a tutti i nefritici il processo patologico renale concede dei periodi di tregua, quali erano quelli in cui si trovavano i nostri infermi durante le nostre osservazioni; per tutti sorge quindi l'analoga indicazione. Ed è in questi momenti che i concetti, che, a differenza della terapeutica scolastica, sostiene il mio maestro prof. Maragliano, debbono trovare la loro applicazione; è in questi momenti che, al letto dell'ammalato, all'indicazione generica che deriva dalla diagnosi nefrite, deve subentrare quella specifica, del bisogno cioè impellente dell'organismo di ricuperare l'albumina cellulare perduta, mediante una larga dieta, ricca di albumina facilmente assimilabile, doviziosa di calorie e adatta al potere dei reni, di cui è necessario sempre constatare il grado funzionale più o meno soddisfacente. Non si deve quindi rifuggire da questo o da quell'alimento, che nei periodi in parola esercita ben poca importanza sulla sindrome morbosa, come risulta dal comportarsi dei nostri due nefritici. Essi infatti ritraevano vantaggio dalla dieta in rapporto al suo valore nutritivo ed azotico particolarmente, ed in certo qual modo indipendentemente dalla qualità delle sostanze alimentari introdotte.

Onde io credo potere raccogliere dai fatti osservati alcuni concetti più generali che si riassumerebbero nelle seguenti

CONCLUSIONI.

1. In certi momenti nelle nefriti croniche parenchimatose si osserva od ottiene facilmente un bilancio positivo, con ritenzione più o meno marcata a seconda che si faccia o no astrazione dalle perdite per le urine dell'albumina non elaborata.

2. L'introduzione e l'elaborazione dell'azoto sono senza dubbio in stretto rapporto fra di loro.

3. La dieta lattea o la carnea o la mista non influisce gran che sul ricambio e sull'eliminazione, avendosi in certi casi *una ritenzione uguale* nelle diverse diete.

4. La ritenzione, ottenuta sia colla dieta lattea, sia colla mista, non significa senz'altro insufficienza renale e ritenzione di materiali escrementizi, tossici; è bensì a credersi che tale azoto ritenuto spesso venga depositato a totale profitto dell'organismo medesimo, nel senso di rifornimento delle perdite continue dell'albumina cellulare. Pertanto, in tali casi la terapia alimentare, anzichè essere soverchiamente restrittiva, deve tendere a stabilire l'equilibrio d'azoto od un bilancio leggermente positivo, mediante diete sufficientemente libere e larghe, salvo il caso di controindicazioni speciali (uremia, dispepsie).

5. Esiste un'albuminuria alimentare, manifesta e massima dopo tre ore dalla presa del cibo.

*
* *

Sento ora qui il dovere di ringraziare vivamente il prof. Maragliano per la gentile concessione di tutto il materiale occorsomi per le osservazioni, ed il prof. Ascoli per il valido aiuto prestatomi nell'esecuzione tecnica delle manualità chimiche e per i consigli pratici che largamente mi ha sempre prodigato.

BIBLIOGRAFIA.

Fränkel. *Zur Pathologie der Nieren.* Berlin. klin. Wochenschr., 1875. Bd. XII.
Leube u. Salkowski. *Die Lehre von Harn.* Berlin, 1882.
Fleischer. *Klinische und patologische-chemische Beiträge zur Lehre von den Nierenkrankheiten.* Deutsch. Arc. f. klin. Medic. Bd. 29, 1881.
Kornblum. *Ueber das Ausscheidung des Stickstoffs bei Nierenkrankheiten des Menschen in Verhältniss zur Aufnahme desselben.* Virchow Arch. Bd. 127, 1892.
v. Noorden. *Ueber die Stickstoffhaushalt des Nierenkrankheiten.* Deutsch. medic. Wochenschr., 1892, n. 35.
A. Brault. *Traitement de maladies des reins.* (Traité de Thérapeutique appliquée par A. Robin), Paris, 1895.
Maragliano. Lezione di chiusura, anno 1893-94. Cronaca della Clinica medica di Genova.
Maragliano. Gaz. Osped. e cliniche, anno 1900.
Licci. *L'eliminazione dell'azoto nei nefritici.* Cronaca della Clinica medica di Genova, anno 1900, n. 7.
Prior. *Einwirkung der Albuminate auf die Thätigkeit der Niere.* Zeitschrift für klinische Medic. Bd. XVIII, 1890.
P. Müller. *Stickstoffaufnahme und Stickstoffausscheidung bei chronic. Nephritis.* Diss. Berlin, 1891.
Bond. *Early diagnosis of chronic kidney lesion.* Americ. journ. of med. scienc. Jan. 1890.
Lifchitz. Gaz. clin. de Botkin, 1891 (nach Ref. der Sem. méd.) in v. Noorden, *Pathologie des Stoffwechsels.*
J. Mann. Virchow's Arch., Bd. XX. 1892.
Köhler. *Eliminazione dell'azoto e diaforesi nei nefritici.* Deutsch. Archiv für klin. Medic. Bd. 65, 5, 6 Heft.

III.

Sulla funzionalità renale e ricambio materiale

NOTE CLINICHE E SPERIMENTALI

per il Dott. Prof. G. FORNARIO.

L'esplorazione della funzionalità renale dopo le ricerche dell'Achard e Castaigne (1) e Achard e Delamare (2) sospinta maggiormente nel campo della clinica giornaliera, mi servì a precisare condizioni di modificata energia, che altrimenti non sarebbero state rilevate. Nella varietà dei casi vi furono taluni piuttosto rari ad accadere e dalle successive prove vennero fuori comparazioni, che non sarà inutile pubblicare, anche per la necessità di un materiale più abbondante di quello che sinora si sia raccolto. Dalle prove infine su pochi individui malarici risultarono fatti di un interesse non ispregevole. Chi ha seguìto i lavori interessanti del Rem-Picci (3) ha dovuto acquistare la convinzione che le alterazioni renali siano nei malarici assai più rare di quanto non si supporrebbe. La quale convinzione io già con meraviglia mi ero andato formando nello studio delle febbri malariche di Egitto, dove assai raramente in forme gravissime mi venne fatto di trovare albumina nelle urine, e questa in sì poca quantità e così scompagnata dalla presenza di altri elementi morfologici che parve veramente al processo morboso il rene partecipasse rarissimamente e poco.

Il mio materiale di osservazione mi era offerto già dalla mia clientela privata, ma più e continuamente durante il mio servizio di medico capo all'ospedale europeo di Cairo, dove veniva accolta la più parte degli operai sparsi in Cairo e nei villaggi dell'Alto Egitto.

Il numero delle prove raccolte non è molto, quelle che qui riferisco sono pochissime, esse vanno considerate come un saggio di ricerca.

I casi cui riferisco minutamente sono in tutto otto e così ripartiti.

Tre casi di febbri malariche, tre casi di nefriti croniche, due casi di diabete

(1) Ch. Achard et Castaigne. *Diagnostic de la perméabilité rénale.* Bull. et Mém. de la Société médicale des Hôpitaux, 30 avril 1897, pag. 637.

(2) Achard et Delamare. *La Glycosurie phloridzique des fonctions rénales.* Soc. de biologie, 3 février 1898, pag. 45. *L'exploration clinique des fonctions rénales*, ecc. Bull. et Mem. de la Société des Hôpitaux, 1899, pag. 381.

(3) Rem-Picci. *Sulle lesioni renali nella infezione malarica.* Policlinico, anno 1898. Estratto.

insipido, uno con inosite uno senza. A questi casi fa seguito la storia di un caso di coma diabetico.

I metodi di ricerca più in uso per la funzionalità renale sono quelli del bleu di metile e della florizina. Quello dell'ioduro di potassio sinora lo è meno.

Io ho adoperato i tre metodi successivamente e nella maniera che è meglio indicata, benchè non tutti assieme.

Pel bleu di metile, assai poche volte mi sono giovato della sua introduzione per la bocca alla dose di gr. 0.10 in 300 gm. di acqua. Più specialmente ho preferito l'iniezione ipodermica di 0.05 su 1 grammo di acqua distillata.

Per la florizina poi mi sono sempre servito della dose di 0.005 in un grammo d'acqua, talvolta associata al bleu di metile nella dose di 0.05. Questo metodo seguito dall'Achard e Delamare ha il vantaggio di essere inoffensivo e di provocare una glicosuria breve, quindi la ricerca ne è più facilitata dalla durata.

Innanzi ciascuno esame era redatta accuratamente la storia clinica, e fatto l'esame dell'urina. L'esame microscopico veniva fatto dopo sedimentazione e centrifugazione dell'urina. L'esame chimico veniva talvolta fatto coi metodi clinici abituali, altre volte e più sovente ne venivano determinati i diversi componenti chimici anche quantitativamente, ed in ciò mi è stato di aiuto valevolissimo il mio amico Potzulo, dottore in chimica; taluni esami furono completamente fatti da lui per mio incarico.

Le ricerche più speciali dello zucchero e del bleu furono tutte fatte da me. Quelle dei casi di malaria in compagnia del dott. D'Andrea, medico dell'ospedale, a cui devo i miei ringraziamenti.

Esaminato l'infermo, vuotata la vescica, e fatta l'iniezione, le urine venivano raccolte (secondo la possibilità e i casi) ogni 10', ogni 15', ogni 2'0 minuti pel primo tempo, e così successivamente per gli esami del glucosio, più di rado per gli esami del bleu.

Il metodo prescelto per gli esami dello zucchero è stato quello del liquido di Fehling, dopo di avere debitamente filtrata l'urina, e talora defecata all'acetato di piombo o filtrata al carbone animale, seguendo accuratamente i ragguagli indicati al proposito dall'Achard e Delamare (1).

I metodi seguiti per l'esame del bleu sono stati in generale quelli indicati dal Müller (2).

L'esame dell'urina contenente bleu richiede un' accuratezza, che viene dalla pratica consigliata a chi ama ricercare le variazioni sull'eliminazione della sostanza colorante e suoi derivati. È non poco interessante determinare non solo il momento di comparsa del colore, la sua intensità e la durata delle sue variazioni, ma ancora pigliar nota del comportarsi delle sostanze cromogene che rappresentano i prodotti di derivazione del bleu stesso attraverso l'organismo. Questa sostanza cromogena già riconosciuta dal Voisier e Hauser, e poi meglio

---

(1) Delamare. *La Glycosurie phloridzique*. Paris, 1899, pag. 91.

(2) Müller. *Ueber die Ausscheidung des Methilenblaus durch die Nieren.* Deutsches Archiv für Klinische Medicine, 63 Bd., 1, 2 Heft, pag. 130.

indicata dall'Achard e Castaigne, era ritenuta unica. Müller l'ha poi distinta da un'altra, con proprietà e reazioni a ciascuna particolari, con peculiarità e indicazioni alquanto discordi dalle affermazioni dell'Achard e Castaigne, ciò che a me riuscì comprovare nelle mie riprove.

Il Müller (1) indica con **M** il bleu introdotto nell'organismo e con L il bleu di metile ridotto. Il bleu di metile passato nell'urina egli indica con $M\alpha$. Questo bleu ha il carattere di colorare l'urina in verde, o verde bleu, o bleu, secondo la sua diversa intensità; di sciogliersi quasi interamente nel cloroformio che diventa anch'esso bleu; ed infine depositarsi coll'aggiunta di acido fenico, cloroformio e molibdato di ammonio, sotto forma granulare al fondo del tubo da saggio, ritornando M.

Nell'urina con $M\alpha$ si trovano due altre sostanze derivate dal bleu per riduzione: l'una $L\beta$ si mette in vista riscaldando l'urina che diventa di colore più intenso trasformandosi in $M\beta$; l'altra $L\gamma$ si mette in vista riscaldando ed aggiungendo acido acetico, e dà $M\gamma$ producendo una colorazione bleu, ancora più intensa se la sostanza cromogena $M\beta$ non era stata prima tolta. Queste due sostanze sono abbastanza solubili nel cloroformio e coll'aggiunta di acido fenico e molibdato di ammonio, si depositano, sotto forma granulare al fondo del tubo di saggio.

Il cromogeno $L\gamma$ è quello di già esattamente ricercato dall'Achard e Castaigne: il cromogeno $L\beta$ è quello ritrovato dal Müller. L'emissione di questi due cromogeni è indipendente l'una dall'altra come quantità ed essenza, non pure negli stati normali, ma eziandio patologici. Riguardo al cromogeno $L\gamma$ i miei risultati si accordano in buona parte con quelli di Achard e Castaigne.

Nelle mie ricerche io ho sempre proceduto così. L'urina da esaminare veniva filtrata in un tubo cilindrico graduato, sempre lo stesso, e ne determinavo così la quantità ed il colore massivo. Quindi passata in provetta di vetro, 8 cc. l'agitavo con 2 cmc. di cloroformio e lasciavo depositare. Allora veniva indicato il colore del cloroformio secondo le gradazioni: cilestrino, cilestre-bleu, bleu-forte, cilestre, verde, verdastro, verdognolo. L'urina veniva filtrata al carbone animale o decantata. Allora era bollita e notata la variazione di colore, era divisa in due parti eguali, di cui l'una si lasciava in riposo, l'altra era trattata a caldo coll'acido acetico e lasciata. Quindi le due urine erano trattate col cloroformio, 1 cc., e i depositi relativi paragonati. Il colorito era segnato con croci, diverse di numero, secondo la diversa intensità. Quando la reazione era al di sotto di una colorazione evidente come tipo, era segnata in tracce più o meno evidenti, rispondenti nella tabella a diversi puntini di controsegno, non più di 5. La reazione mancata era segnata col tratto *negativo* (—).

In altri casi mi sono giovato filtrando al carbone animale l'urina con $M\alpha$ trattata al cloroformio, e il filtrato diviso in due parti ho trattato isolatamente col calore, ed isolatamente col calore e acido acetico e nei casi dubbii mi sono

(1) L. c., pag. 134.

giovato di filtrare al carbone animale l'urina con Mα, poi quella con Mβ, onde ottenere distintamente le reazioni relative.

Si teneva per altro, sempre conto ancora, delle variazioni di colore durante l'azione del calore, e del calore e acido acetico, e dell'aumento di colore dopo un certo riposo, dipendente da una maggiore ossidazione all'influenza dell'ossigeno dell'aria.

Ma un altro metodo ho sperimentato per la determinazione del Mα e Lβ e Lγ, ed è stato il metodo al percloruro di ferro. Io ho trovato che il percloruro di ferro determina la ossidazione dei cromogeni β e γ direttamente nelle urine con Mα, producendo una vera reazione chimica.

Se ad un'urina acida o neutra con Mα e cromogeni, si aggiunge percloruro di ferro, si ha una colorazione in verde-oliva più o meno forte. Se a quest'urina si aggiunge cloroformio, questo diventa verde-oliva e l'urina di colorito rosso mogano, che filtrato non dà più la reazione nè del cromogeno β, nè del cromogeno γ, ma resta perfettamente incolore. Se alla stessa urina con Mα e cromogeni, privata di Mα mercè filtrazione al carbone animale, si aggiunge percloruro di ferro, quest'urina diventa verde-oliva, ma di un' intensità minore del primo saggio e l'urina filtrata non risponde più alla reazione del cromogeno γ all'acido acetico. Infine se alla stessa urina contenente Mα e cromogeni, e privata di Mα e cromogeno β si aggiunge percloruro di ferro si ottiene una colorazione verde-oliva meno intensa del 2° e del 1° saggio.

Così il percloruro di ferro determina una vera reazione chimica su Mα, Lβ, Lγ, nelle urine che lo contengono, ed il colorito verde-oliva non è il prodotto del miscuglio dei due colori giallo del percloruro e bleu del metile, come a prima giunta potrebbe supporsi, perchè in tal caso non si avrebbe l'ossidazione di Lβ, e di Lγ, e la loro assenza nell'urina filtrata.

Ecco le maggiori particolarità di questa reazione:

1° Se in una provetta con 5 cmc. di urina albuminosa ed acida, contenente bleu di metile, si aggiunge qualche goccia di percloruro di ferro da 1-5, si ha un precipitato fioccoso bianco-verdastro, il quale con altro percloruro, subito o al riposo, si ridiscioglie, e diventa l'urina color verde intenso oliva. Se si aggiunge cloroformio il liquido perde il colore verdastro, restando giallo mogano, mentre il cloroformio si colora in verde cupo oliva.

2° Se in una provetta contenente urina (5-6 cmc.) acida con bleu di metile o cromogeni si aggiunge 1 cmc. di cloroformio e poi una o più gocce di percloruro di ferro, nel piano di separazione fra cloroformio ed urina si forma presto uno strato verde oliva che invade tutta la colonna liquida soprastante intorbidandola. Con nuova aggiunta di percloruro e col riposo l'intorbidamento scompare. Agitando la provetta col cloroformio il cloroformio diventa tutto verde oliva e il liquido soprastante colore rosso mogano.

3° Se l'urina con bleu e cromogeni trattata col cloroformio e percloruro viene agitata con carbone animale e filtrata, il liquido filtrato è interamente incolore e trattato col calore e coll'acido acetico non dà più alcuna reazione.

4° Se la stessa urina con bleu di metile è trattata col cloroformio e viene agitata con carbone animale e filtrata, si ha un liquido interamente incolore, il quale trattato col cloroformio e percloruro dà la reazione verde oliva. Quest'urina rifiltrata al carbone animale, dà un liquido incolore che non reagisce all'acido acetico.

5° Se la stessa urina privata mercè il cloroformio prima del bleu, poi del cromo-

geno B. è filtrata, il liquido filtrato incoloro reagisce al solito modo col percloruro e il cloroformio.

6° Se si tien conto in queste prove di agire sempre colla stessa urina, la stessa quantità di liquido, di cloroformio, di reagente, si osserva che la colorazione caratteristica è degradante d'intensità nei tre saggi successivi.

7° In urina interamente priva di cromogeni e bleu, il percloruro di ferro non dà reazioni verde-oliva e se piglia qualche *nuance*, il cloroformio non ne resta tinto.

8° Se in urina contenente bleu e cromogeni, ma in fermentazione ammoniacale, si aggiunge percloruro di ferro, si ha notevole sviluppo di gas e tutta la colonna liquida si trasforma in una massa spumeggiante colore rosso-mattone-mogano. Anche se vi è commisto cloroformio, il quale neppure dopo depositato si differenzia dalla restante massa.

9° Questa massa, filtrata, dà un liquido incoloro, che all'acido acetico e al calore non dà reazione.

10. Se a questo liquido si aggiunge a gocce una quantità di carbonato di soda al 20 %, il liquido si chiarifica alquanto e acquista un colorito rosso-ciliegio.

11. L'urina alcalina con cromogeni, acidificata all'acido acetico e filtrata, dà un liquido incolore che, trattato al calore e all'acido acetico, non dà più alcuna reazione pel cromogeno γ all'acido acetico.

12. L'urina alcalina e con cromogeni, filtrata, e poi trattata con una goccia di acido cloridrico, dà reazione positiva pel cromogeno γ sia trattata coll'acido acetico, sia col percloruro di ferro.

13. Aggiungendo all'urina alcalina e con cromogeno γ, filtrata, tanto acido cloridrico da non ottenere più sviluppo di gas e trattando quest'urina con percloruro e cloroformio, si ha una bellissima colorazione verde-smeraldo del cloroformio.

Se a quest'urina col cloroformio colorato in verde-smeraldo e la parte soprastante in verdognolo-brunastro si aggiunge a gocce una soluzione di carbonato di soda al 20 %, il liquido diventa subito di colorito rossastro sempre più intenso fino al rosso ciliegio, mantenendo il cloroformio leggermente verdastro nel fondo. Agitando la provetta anche il cloroformio perde il suo colorito verdastro e diventa rosso ciliegia.

14. Se in un saggio di urina provato all'acido acetico con reazione positiva si aggiunge a gocce una soluzione di carbonato di soda al 20 %, si ha fermentazione e la colorazione scompare gradatamente.

L'esame dell'ioduro di potassio il quale era stato anche provato dal Bard e Bonnet (1) in comparazione col bleu e dal Simonelli (2), poi isolatamente, fu da me ripetuto. Io lo preferii al saggio del salolo, il quale ha lo svantaggio di dare variazioni secondo la diversa motilità dello stomaco, e il diverso grado di assorbimento dell'intestino tenue; e non offre un mezzo di controllo per la durata e il tempo del passaggio suo nel circolo sanguigno. Invece il joduro di potassio, colla sua reazione della saliva, offre appunto il grande vantaggio d'indicare presto il suo passaggio nel sangue e negli organi glandolari e dal raffronto relativo tra la comparsa sua nella saliva e nell'urina, e dalla durata di passaggio nei due secreti, offre elementi di fatto, assai più opportuni, e di raffronto diverso.

Per tale esame ho preferito la piccola dose di gr. 0. 10 somministrata in cap-

---

(1) Bard et Bonnet. *Recherches et considérations cliniques sur les différences de perméabilité rénale dans les diverses espèces de néphrites.* Archives générales de Médecine.

(2) Simonelli. *Nuovo metodo di esame sulla permeabilità renale*, 1899. Estratto dalla Nuova rivista Clinica. Anno II, n. 10.

sula gelatinosa. Per l'esame della saliva mi sono servito di carte amidonate e l'acido nitrico fumante, fatto colare a goccie sulla saliva raccolta ogni 10-15'; per l'esame dell'urina ho adoperato il cloroformio e il percloruro di ferro. In tutte le prove avevo ad esperimentare con individui che non erano sottoposti all'esame di florizina o che l'esame della florizina era già espletato da parecchi giorni, e l'urina ne era perfettamente immune.

Infine volendo pure assicurarmi dello stato di filtrazione dei reni in rapporto agli elementi ordinari costitutivi dell'urina venivano praticati gli esami quantitativi dei diversi elementi coi metodi relativi più in uso (1). Altre volte essi furono praticati ripetutamente per rendermi conto delle modalità degli scambi nutritivi, più specialmente nei due casi di diabete insipido.

Elvira Tralongo veniva ricoverata all'Ospedale europeo il 10 febbraio 1900.

Di anni 10, di Siracusa, era giunta in Egitto (Cairo), da solo un anno. Nel suo paese era stata sempre bene. Non avea sofferto mai alcun disturbo, nè malattia alcuna, nè febbri. Sei mesi dopo il suo arrivo in Egitto, nell'agosto decorso, ammalò di angina che scomparve dopo pochi giorni, ma lasciò la febbre, la quale non l'ha più abbandonata.

Nella sua entrata all'Ospedale si doleva di cefalea a prevalenza frontale, e vespertina. Soffriva inappetenza, talora avea vomiti. A ciò si aggiungeva una grande prostrazione.

Bambina gracile, discretamente sviluppata, pallidissima. Avea notevole ingrandimento del fegato, discreto ingrossamento della milza.

Sdoppiamento del 2° tono della pulmonare. Aumento dell'aia di ottusità del cuore.

Tipo febbrile intermittente quotidiano. Nel sangue esistevano plasmodi del gruppo estivo-autunnale.

L'urina era abbondante, pallidissima.

L'esame dell'urina del giorno 15 febbraio fece rilevare:

P. Sp. 1010 reazione acida. Colore giallo-paglia, pallido. Aspetto limpido. Niente zucchero, nè albumina, nè muco-pus. Niente uro-eritrina. Scarsa l'urofeina. Abbondantissimo l'indicano. Normali i cloruri e i fosfati. Nulla all'esame microscopico.

Alle ore 10.35 veniva fatta l'iniezione di florizina. Alle ore 11 vi era di già zucchero nelle urine. L'eliminazione durò ore 4.30, la quantità totale fu di gr. 2.25.

Il giorno 20 veniva riesaminata l'urina che presentava gli stessi caratteri del giorno 15, e venne fatta l'iniezione di bleu. In questo frattempo la curva termica era stata la seguente:

(1) Il cloruro di sodio è stato determinato volumetricamente col solfocianuro di ammonio. L'urea è stata determinata coll'azotometro di Wagner decomponendo l'urea dell'urina mediante l'ipobromito di sodio, e misurando il volume dell'azoto. L'acido fosforico è stato determinato per pesata dal pirofosfato di magnesio. L'acido urico è stato determinato isolandolo e precipitandolo col liquore argentico ammoniacale.

Elvira Tralongo.

Data		Urina					Osservazioni
Giorno e mese	Ore	Quantità — cmc.	Colore		Cromogeni		
			Massivo	Cloroformio	Lβ	Lγ	
20-II	10. 00 a.						Iniezione ipodermica di 0. 05-bleu.
	10. 45	50	verde-pallido	celestrino	++	++	T. 36. 4.
	11. 45	30	verde più marcato	bleu	++	+++	
	12. 30	20	id.	id.	++	++	
	1. 10 p.	30	id.	id.	++	++	T. 38.
	2. 00	30	verde-pallido	celestrino	+	++	
	2. 15	20	verde-pallidissimo	id.	.....	+	
	3. 00	30	id.	id.	....	.....	
	3. 15	20	giallo	incolore	—	—	
	4. 00	20	id.	id.	....	+	
	5. 00	30	id.	id.	.....	++	T. 38. 4.
	6. 00	80	giallo-bleu	bleu	+	++	
	8. 00	60	giallo-verde	celestrino	++	++	
	12. 00	90	bluastro	bleu	++	++	
21-II	4. 00 a.	90	bleu	id.	++	+	
	7. 30	60	id.	id.	++	+	T. 37.
	9. 00	45	verde	celestrino	+	+	
	10. 40	90	verde	celestrino	+	—	
	1. 00 p.	90	giallo	incolore	—	+	T. 37. 5
	3. 00	50	id.	id.	—	....	
	3. 30	30	id.	id.	—	+	
	4. 00	75	verdastro	verde	—	+	
	4. 30	30	giallo	incolore	.	—	
	5. 00	60	id.	id.	—	...	T. 38. 9.

Data		Urina					Osservazioni
Giorno e mese	Ore	Quantità — cmc.	Colore		Cromogeni		
			Massivo	Cloroformio	Lβ	Lγ	
	8.30	110	giallo	incolore	—	+	
	9.30	90	id.	id.	—	.....	T. 37.
	10.00 p.	100	id.	id.	—	....	
22-II	10.00 a.	75	id.	id.	—	.	T. 37.2.
22-II	12.00 m.	75	giallo	incolore	—	—	

Il passaggio del bleu è durato 24 ore: ha raggiunto la sua massima intensità dopo 8 ore, rapidamente è diminuito, e nell'ascensione ha avuto grandi oscillazioni. Lβ è durato solo 24 ore, ed una sola volta ancora è riapparso in tracce: Lγ è durato 48 ore.

L'iniezione di bleu è stata ripetuta il giorno 15 marzo, cioè dopo 23 giorni ch'era in cura all'Ospedale. La bambina dal 27 febbraio non avea avuto altri attacchi di febbre, meno che il giorno 7 marzo in cui la temperatura era salita a 37.9, ed il 12 era salita a 38.2.

Ecco il risultato ottenuto:

Data		Urina					Osservazioni
Giorno e mese	Ore	Quantità — cmc.	Colore		Cromogeni		
			Massivo	Cloroformio	Lβ	Lγ	
15-III	11.15 a.						Iniezione di bleu 0.05.
	11.30	25	verde	celestre	+	+	T. 36.8.
	12 00	25	bleu	bleu-forte	++	+	
	12.15 p.	15	id.	id.	++	++	
	12.30	15	id.	id.	+	++	
	12.45	10	id.	id.	+	++	

Data		Urina					Osservazioni
			Colore		Cromogeni		
Giorno e mese	Ore	Quantità — cmc.	Massivo	Cloroformio	Lβ	Lγ	
15-III	1. 00 p.	5	bleu	bleu-forte	+	++	
	1. 15	10	id.	id.	+	+++	
	1. 30	10	celeste	celestre	+	+	
	1. 45	5	celeste-forte	bleu	+	+	
	2. 00	10	celeste-forte +	id.	+	+	
	2. 30	5	bleu	bleu +	++	+++	
	3. 00	15	bleu —	bleu	++	+++	T. 37.
	3. 30	15	bleu — —	id.	++	+++	
	4. 00	15	celestrino	id.	++	+++	
	4. 30	30	bleu	bleu —	++	+++	
	5 30	20	id.	bleu	++	++	T. 37. 1.
	6. 00	20	bleu-chiaro	id.	++	+++	
	6. 30	20	id.	id.	+	+++	
	7. 30	40	id.	bleu-chiaro	++	++	
	8. 00	40	verde-forte	celestre	+	++	T. 37.
	9. 00	40	verde-chiaro	id.	+	+++	
	12. 00	95	verde-pallid.	celestrino	—	++	
16-III	1. 00 a.	90	id.	celestre	..	+	
	2. 00	60	id.	id.	..	+	

Data		Urina					Osservazioni
Giorno e mese	Ore	Quantità — cmc.	Colore		Cromogeni		
			Massivo	Cloroformio	Lβ	Lγ	
16-III	3.00 a.	95	verde-pallid.	celestre	....	+	
	4.00	100	id.	celestrino	—	.....	
	6.00	140	id.	celestre	....	+	
	7.00	90	id.	id.	.....	+	T. 36.5.
	10.00	950	verde	id.	.....	+	
	11.00	20	giallo	incolore	.....	+	T. 36.6.
	12.00	40	verde	celestre	....	....	
	1.00 p.	50	giallo	incolore	—	+	
	2.00	30	id.	id.	....	+	
	3.00	30	id.	id.	....	....	
	4.00	15	verde	celestre	—	....	T. 36.8.
	7.00	160	id.	id.	—	—	
	8.00	60	verdastro	id.	—	—	T. 36.8.
	9.00	100	giallo	id.	—	—	
17-III	12.30 a.	150	id.	incolore	—	....	
	6.00	110	id.	id.	—	....	
	8.00	40	verdastro	celestrino	....	+	T. 36.5.
	9.00	50	giallo	incolore	—	—	
	10.00	60	id.	id.	—	—	
18-III	11.00	45	id.	id.	—	—	

Risulta da questo esame che il bleu di metile è subito passato nell'urina. Ha presto raggiunto un alto grado d'intensità (dopo 45'): alla quale altezza è persistito per otto ore, circa, salvo qualche oscillazione. Che in tutto il passaggio è durato 48 ore. Che il passaggio di Lβ è stato assai più evidente del primo esame; è durato più lungamente, 27 ore. Che il passaggio di Lγ anch'esso è stato assai più intenso, quantunque non abbia durato più di 48 ore. Il che sarebbe nei limiti indicati dal MÜLLER.

Pini Domenico, di anni 24, di Vairo (Parma), entrava all'ospedale Europeo il 18 gennaio 1900. Celibe, operaio.

È in Egitto da tre mesi soltanto. Innanzi è sempre stato bene e non ha sofferto malattie di sorta. Ha lavorato al *Barrage* presso Cairo, sul Nilo, esposto al freddo e bevendo acque non sane.

Dal principio di gennaio ebbe disturbi intestinali accompagnati da febbre. Quindi i disturbi intestinali sono aumentati. Ha avuto dolori all'epigastrio e ipocondrio destro. Dolore continuo gravativo, intenso, che aumentava colla pressione. La febbre persistette aumentando, accompagnata da brividi intensi e sudori profusi. La diarrea aumentò insino a 20 scariche al giorno. In grande deperimento fu ricoverato all'ospedale. Giovane di valida costituzione scheletrica, robustissimo. Di colorito pallido. Grandemente anemico.

Ha tipo febbrile continuo, irregolare, remittente il mattino.

Ha ingrandimento della milza, ingrandimento di fegato. L'epigastrio e l'ipocondrio destro dolente.

L'esame a fresco del sangue fa rilevare i plasmodii della malaria del tipo estivo-autunnale.

L'urina mostra: quantità di urina 950 cc. Peso specifico 1020. Aspetto torbido, colore rosso carico, reazione acida. Albumina assente. Assente lo zucchero. Abbondanti gli urati, l'uroeritrina. Normali i cloruri. Niente di speciale all'esame microscopico.

Il 21 corrente si procede all'esame della funzionalità renale mercè il bleu.

Data		Urine					Temperatura	*Osservazioni*
			Colore		Cromogeni			
Giorno e mese	Ore	Quantità	Massivo	Cloroformio	Lβ	Lγ		
21-I	12 5 p.							Bleu 0.05 - iniezione ipodermica.
	12.20	30	giallo	(—)				
	12.45	20	verde	verde			37.6	
	1.45	30	id.	id.				
	2.30	75	id.	id.				
	4.00	40	id.	id.			40.3	
	5.00	90	id.	id.				

Data		Urine					Temperatura	Osservazioni
			Colore		Cromogeni			
Giorno e mese	Ore	Quantità	Massivo	Cloroformio	Lβ	Lγ		
	6.30	110	verde	verde				
	9.15	140	verde chiaro	id.				
23-I	8.00 a.	120	giallo	incolore	....	+	39.2	
	10.40	90	id.	id.	.	+	39.6	Si sono trovati rari leucociti.
	2.00	165	id.	id.	—	+	40.2	Tracce di albumin.
	3.00	90	id.	id.	—	+		
	4.30	120	id.	id.	—	..		
	5.30	110	id.	id.	—	.	40.5	
23-I	8.00 a.	370	id.	id.	—	—		

La prova del bleu fallisce. Il passaggio comincia dopo 40′. Non raggiunge mai l'alta intensità. Scompare innanzi le 24 ore e dei cromogeni il Lβ scompare dopo 24 ore; il cromogeno Lγ si prolunga solo per qualche ora in più.

L'esame della florizina ha dato per risultato: comparsa di zucchero nell'urina dopo 15′ dall'iniezione; durata di presenza circa 12 ore; quantità totale gram. 2.0860.

La tabella della temperatura rese conto del decorso della malattia. Dopo l'uso della cryofina 1.50 in 3 dosi, associata all'iniezione di chinino per un sol giorno (a deprimere l'alta temperatura), fu continuato il solo uso del chinino per iniezione ipodermica, due grammi al giorno di bicloruro di chinino. La temperatura dopo il 23 gennaio non raggiunse (*più mai*) l'altissimo grado dei giorni innanzi; ebbe remittenze quotidiane sempre più marcate, ed al 29 gennaio assunse il tipo di febbre quotidiana per scomparire interamente al 1° febbraio. Da quel giorno la temperatura si mantenne costantemente normale a tutto il 17 febbraio. In questo frattempo fece cura di ricostituenti e migliorò nelle condizioni generali e nelle condizioni degli organi ematopoietici, voglio dire il fegato e la milza di molto ridotti di volume.

Il 15 febbraio cominciò ad avvertire un intenso dolore al braccio destro. Dolore trafittivo localizzato alla spalla e al braccio corrispondente. I movimenti non erano più possibili, specie quelli di elevazione del braccio e quelli di flessione dell'avambraccio. Esistevano punti dolenti al mezzo del deltoide, al muscolo bicipite. La reazione elettrica era diminuita. Furono praticati massaggio, cura di chinino, iniezioni di stricnina. Si riebbe un accesso febbrile a decorso continuo per 4 giorni, poi la temperatura si abbassò definitiva-

mente. In tutto questo tempo le urine erano normali, le traccie di albumina presto scomparvero dopo il 2° giorno dall'iniezione di bleu e nulla fu ritrovato all'esame microscopico.

Il 13 marzo vi era stata una breve recidiva durata due giorni.

Il 19 marzo fu ripetuta l'iniezione del bleu, di cui ecco il risultato:

Data		Urina						Osservazioni
Giorno e mese	Ore	Quantità cmc.	Colore: Massivo	Colore: Cloroformio	Cromogeni: Lβ	Cromogeni: Lγ	Temperatura	
19–III	9.00 a.							Iniezioni ctg. 5 di bleu.
	9.30	25	verde–chiaro	bleu	++		36.0	
	10.00	35	bleu-forte	++++	+++			
	10.45	30	bleu –	++++	+++			
	12.00	15	bleu-fortissimo ++	+++++	+++			
	12.30 p.	50	id.	++++	+++			
	1.10	15	id. +	+++	++			
	2.00	85	verde	+++	++			
	3.33	75	id.	+++	++			
	4.00	55	id.	+++	++			
	5.15	75	id.	+++	++		36.5	
	7.00	50	id.	+	+			
	10.00	125	verde–chiaro	+	+			
	12.00	125	pallidissimo	+	..			
	2.00 a.	150	pallido	++	..			
	4.00	125	id.	.	.			
	6.00	315	id.	.	.			
	8.00	150	chiarissimo	incolore	—			
20–III	9.15 a.	200	id.	id.	—			
20–III	11.00	330	giallo-pallido	incolore	—	..		
	1.00 p.	120	verdognolo	celeste	—	.		

Data		Urina						Osservazioni
Giorno e mese	Ore	Quantità cmc.	Colore		Cromogeni		Temperatura	
			Massivo	Cloroformio	Lβ	Lγ		
20–III	2. 00 p.	150	bleu	bleu	.	++		
	3. 00	70	verde	bleu-chiaro	.	+		
	5. 00	50	verde +	celeste	+	+++		
	6. 00	60	verde	id.	+	+++		
	7. 30	45	verdastro	id.	—	....		
	10. 00	300	giallo-paglia	incolore	—	....		
21–III	12. 00	180	id. pallido	celeste	—	....		
	2. 00 a.	185	id.	id.	—	....		
	4. 00	105	giallo-verde	incolore	—	.		
	5. 00	500	id.	celeste	—	+		
	8. 00	125	id.	id.	—	..		
	9. 00	5	giallo-pallido	incolore	—	.		
21–III	1. 00 p.	55	verdastro	bleu	+	.		
	3. 00	70	verdastro pallido	bleu-chiaro	+	.		
	3. 30	50	verdastro	celeste	....	.		
	8. 30	60	giallo-pallido	id.	....	—		
	10. 00	65	id.	tracce	—	—		
	12. 00	80	id.	incolore	—	—		
22–III	2. 00 a.	100	id.	celeste	—	..		
	4. 00	115	id.	id.	—	.		
	6. 00	75	id.	incolore	—	—		
	7. 00	50	id.	cilestre	—	—		
	9. 00	50	id.	incolore	—	—		

Resta così chiarissimamente dimostrata la differenza della funzionalità renale tra l'esame del 21 gennaio e quello del 19 marzo.

Al 21 gennaio il passaggio del bleu durò meno di 24 ore, appena 9, e non si ebbe mai una colorazione intensa. Al 19 marzo si ebbe subito la colorazione caratteristica colla curva abituale, e il passaggio durò continuo, salvo lievi intermittenze, dall'ultimo tempo, per tre giorni continui. Del pari i cromogeni. Mentre il cromogeno β disparve a capo di 20 ore nel primo esperimento, nell'ultimo è durato un giorno, intensissimo, è scomparso con intermittenza al 2° e 3° giorno. Così il cromogeno γ scomparve a capo di 30 ore alla prima prova; è durato per 2 giorni intenso all'ultima prova e al 3° giorno è continuato in tracce intermittenti.

Rosa Grecorici, di anni 21, austriaca. Entra nell'Ospedale europeo il 26 gennaio. Nessun antecedente ereditario. Quattro anni sono soffrì emottisi, durata 4 giorni senza conseguenze. Stette da quel tempo sempre bene insino a un mese fa, in dicembre si ammalò di febbre, cominciata con brivido intenso, che cedeva col sudore benchè poi divenisse continua. È emaciata. Ha tosse con espettorato. Ha insonnia.

Costituzione scheletrica delicata. Nutrizione scaduta. Colorito pallido. Grande prostrazione.

Esame obbiettivo. — Modico ingrandimento della milza. Notevole ingrandimento del fegato. Ipofonesi del lobo superiore del polmone destro, specie nella fossa sopraspinosa e rantoli sonori. Nel sangue plasmodi. Nell'espettorato niente bacilli tubercolari.

Temperatura: intermittente, irregolare.

Diagnosi. — Quotidiana irregolare da malaria. Estivo-autunnale. Bronco pneumonite secondaria.

Il 29 febbraio veniva esaminata l'urina. Ecco i dati relativi: Urina 300 gm. (beveva pochissimo). P. sp. 1015. Reazione fortemente acida. Colore rosso-mattone. Aspetto torbido. Niente albumina, nè zucchero, nè pigmenti biliari. Traccie di acidi biliari (reazione alla carta di Pettenkofer). Uro-eritrina abbondantissima. Abbondante urobilina. Niente indicano. Abbondanti cloruri. Niente di speciale nel sedimento, nè all'esame microscopico.

Alle ore 9.50 veniva fatta l'iniezione ipodermica di 0.005 florizina in un grammo di acqua. La temperatura al mattino era 37, alla sera segnò 40. Ecco la tabella delle urine raccolte e i risultati relativi:

Data		Urina		Quantità di glucosio	Osservazioni
Giorno e mese	ore	Quantità	Reazione al Fehling		
29-I					L'iniezione è stata fatta alle 9.50: insino alle 11.30 non si è avuta alcuna quantità di urina, l'infermo non potendo urinare. La prima urina si è avuta alle 11.30.
	11.30	100	—	—	
	12.00	10	—		
	1.00 p.	25	—		
	2.30	5	—		
	3.00	15	—		
	4.00	25	—		
	5.00	15	—		
	5.30	10	—		
	6.00	10	—		
	6.30	15	—	—	
30-I	1.00	150	—		
		395			

La reazione del glucosio è completamente mancata.

Il 2 febbraio si fa l'esperimento del bleu di metile. Temperatura mattutina 38, serale 38. 8.

Data		Urina				Temperatura	*Osservazioni*
Giorno e mese	Ore	Quantità	Colore massivo	Cromogeni			
				Lβ	Lγ		
2-II	11. 00 a.					38	Iniezione ipodermica 0,05-bleu.
	11. 20	100	giallo	—	—		
	11. 30	23	id.	—	+		
	12 m.	10	id.	+	+		
	12. 5 p.	10	verdastro	+	+		
	12. 40	10	verde	+	+		
	1. 30	10	id.	+	+	38	
	2. 00	20	id.	—	+		
	1. 30	20	verde-pallido	—	+		
	3. 00	20	verdastro	—	+		
	4. 00	20	id.	—	+		
	4. 30	10	id.	+	+	38. 8	
	5. 00	20	id.	—	+		
	5. 30	30	verde-olivastro	—	+		
	6. 00	10	id.	—	+		
	6. 30	20	id.	—	+		

Data		Urina				Temperatura	Osservazioni
Giorno e mese	Ore	Quantità	Colore massivo	Cromogeni			
				Lβ	Lγ		
2-II	7.00 p.	20	verde-olivastro	+	+	38.8	
	7.30	20	id.	+	+		
	8.00	45	id.	+	+		
3-II	7.00 a.	155	verde	+	+	37	
	7.30 a.	20	id.	+	+		
	6.15 p.	200	verde	—	+	38.8	Queste urine sono raccolte dalle 7 del mattino e commiste - Qualche poco è andato disperso.
	9.30	45	verdognolo	—	+		
	12.00	250	id.	—	+		
4-II	8.00 a.	225	id.	—	+	38.7	
	9.30	125	id.	—	+		
	10.30	45	id.	—	—		
	11.15	20	id.	—	—	38	
4-II	1.00 p.	20	incolore	—	—		
	2.00	20	id.	—	—	37	

In questa prova risulta che il bleu è comparso dopo un'ora dall'iniezione, tempo abbastanza lungo di attesa. Che esso e Lγ sono durati due giorni, tempo breve di passaggio. Che il cromogeno β è passato a sbalzi, solo due volte, e per brevissimo tempo; che tardi è

comparso, che presto (dopo un giorno) è scomparso. Che Mα non ha mai raggiunta l'intensità del colorito bleu.

Il 10 marzo veniva ripetuto l'esame dell'urina ed assoggettata l'inferma alla prova di florizina e successivamente di bleu di metile.

Dal 2 febbraio al 10 marzo l'inferma avea essenzialmente migliorato. La curva della temperatura dimostra chiaramente l'evoluzione della malattia. Il trattamento subito fu iniezione di chinino alla dose gm. 1 per giorno. I fenomeni pulmonari scomparvero interamente. La febbre diminuì e scomparve per riapparire nuovamente, modicamente, complicata a qualche ascesso cutaneo.

Ecco i risultati ottenuti:

Data		Urina			Temperatura	*Osservazioni*
Giorno e mese	Ore	Quantità — cmc.	Glucosio %	Glucosio totale		
	10.05				36.2	Iniezione di florizina 0.005
	10.30	15	0.4	0.06		
	11.00	20	0 3	0.06	37.5	
	11.30	20	0.225	0.045		
	12.00	15	0.1	0.015		
	12.30	15	0.2	0.03		
	1.00	10	1.5	0.225		
	1.30	15	7 5	1.5		
	2.00	20	1.5	0.15		
	2.30	20	(—)	(—)		
	Totale	**145**		**2.085**		

Data		Urina					Temperatura	*Osservazioni*
Giorno e mese	Ore	Quantità	Colore		Cromogeni			
			Massivo	Cloroformio	Lβ	Lγ		
12-III	10. 00 a.						36. 2	Iniezione ipodermica 0,05 bleu.
	3. 00 p.	50	verde-bleu	bleu	+	+	37. 2	Non ha urinato insino alle ore 3 p.
	6. 30	230	bleu +	id. +	+	+		
	4 00	20	id.	id. +	+	—		
	0. 30	10	id.	+	+	+		
	5. 00	75	oliva chiaro	verde	+	+	38. 0	
	6. 00	50	verde-oliva forte	bleu	+	+		
	0. 30	15	id.	id.	+	+		
	7. 00	15	id.	celestrino	+	+		
	0. 30	16	id.	verde	+	+		
	8. 45	50	id.	verdastro	+	+		
	9. 30	25	id.	id.	+	+		
	10. 00	20	id.	celestrino	+	+		
13-III	2. 30 a.	90	verde	id.	+	+		
	6. 00	30	id.	id.	+	+		
	7. 00	30	id.	incolore	+	+	36. 0	
	8. 00	30	giallo	—	+	...		
	9. 00	40	id.	—	...	+		
	10. 00	40	id.	—	—	+		
12-III	12. 30	175	giallo	incolore	—	—	36. 9	

Data		Urina					Temperatura	Osservazioni
Giorno e mese	Ora	Quantità	Colore		Cromogeni			
			Massivo	Cloroformio	Lβ	Lγ		
	3.30	50	giallo	incolore	—	+		
	4.00	500	id.	id.	—	(—)		
	6.00	100	id.	id.	—	+	37.0	
	7.00	75	id.	id.	....	+		
	8.00	50	id.	id.	....	+	37.3	
14-III	0.45	175	verde	verde	+	+		
	4.00 a.	150	id.	id.	.....	+		
	6.00	75	giallo	traccia	—	+		
	7.30	25	id.	incolore	—	+		
	8.00	15	id.	id.	—	+	36.8	
	9.00	25	id.	id.	—	+		
	1.00 p.	125	giallo	incolore	—	....		
	2.00	50	id.	id.	—	....		
	3.00	30	id.	id.	—	.....		
	5.00	110	id.	id.	—	.....	37.1	
	6.00	50	id.	id.	—	.....		
15-III	8.00	125	id.	id.	—	....		
	1.00	275	id.	id.	—	.....		
	6.00	125	id.	id.	—	....		
	7.00	25	id.	id.	—	....		
	8.00	25	id.	id.	—	....		
	10.00	50	id.	i.d	—	....		

Riassumendo si può dire che il bleu è passato durante due giorni, che è passato sotto forma di bleu intenso: che il cromogeno β è passato con regolarità ed evidenza, durante un giorno, ed è ricomparso in tracce a sbalzi, che il cromogeno γ è passato durante due giorni e mezzo, con grande regolarità.

Facendo il paragone tra questo esame ed il primo, risulta un ripristinamento della funzionalità renale non in tutto reintegrata, ma notevolissimamente migliorata; essa è determinata dall'intensità del colorito bleu, dalla misura e quantità del cromogeno β, dalla quantità e tempo di passaggio del cromogeno γ. A questi risultati fa riscontro la reazione della funzionalità renale alla florizina. Questa essendo riuscita quasi normale per quantità e durata, ed indicando in maniera più completa la funzionalità renale che non lo stesso bleu.

Il risultato è evidente e degno di essere rilevato tanto più che lo stato anatomico dei reni dagli esami risultava normale.

Le condizioni generali dell'inferma, sempre più migliorate, m'indussero a rifare l'esame del bleu, il 18 marzo. Ecco il risultato:

Data		Urine					Osservazioni
Giorno e mese	Ore	Quantità — cmc.	Colore		Cromogeni		
			Massivo	Cloroformio	Lβ	Lγ	
18-III	10.30 a.						Iniezione di bleu 0.05.
	11.00	90	verde	celeste +	+	+++	
	11.30	20	bleu	bleu	+	+++	
	12.00	15	id.	id.	+	+++	
	12.30	15	id.	id.	+	+++	
	1.30	10	id.	id.	+	+++	
	2.00	15	id.	id.	+	++	
	0.30	15	id.	id.	+	++	
	3.00	20	id.	id.	+	++	
	4.00	20	verde carico	bleu	+	+	
	5.00	60	id.	id.	+	+	
	6.00	30	verde	id.	+	+	
	7.00	40	id.	id.	+	+	
	8.00	40	id.	bleu pallido	+	+	
	9.00	40	id.	id.	+	+	
19-III	12.30 a	40	verde carico	id.	+	+	
	5.00	160	id.	id.	+	+	

Data		Urine					Osservazioni
Giorno e mese	Ore	Quantità — cmc.	Colore		Cromogeni		
			Massivo	Cloroformio	Lβ	Lγ	
19-III	6.00 a.	185	carico	bleu forte +	+	+	
	8.30	60	verde	bleu	+	+	
	10.00	50	verdastro	celeste	+	+	
19-III	12.00	35	verdastro	celeste pallido	....	....	
	12.40 p.						Inalazione di ossigeno cmc. 250
	12 45						250
	12.50						500
	1.00	100	id.	id.	....	..	500
							—— 1500
	1.47						250
	1.50						250
	1.55						250
	2.15						250
	2.17						250
	2.20						250
	2.27						250
							—— 1750
	3.00	50	id.	id.	..	..	500
	3.30						500
	4.00	20	id.	id.	..	..	500
	4.30	—	—	—	—	—	500
	5.00	20	id.	id.	..	..	500
							—— 2500
							5750
	9.00	575	id.	id.	..	..	
	11.90	40	giallo	incolore	—	+	
20-III	2.45 a.	175	verdastro	celeste	—	+	
	3.30	30	id.	id.	—	+	

Data		Urina					Osservazioni
Giorno e mese	Ore	Quantità — cmc.	Colore		Cromogeni		
			Massivo	Cloroformio	Lβ	Lγ	
20-III	7.30	50	verdastro	celeste	—	+	
	8·30	75	id.	id.	—	+	
21-III	2 ant.	175	id.	id.	...	+	
	5.00	75	id.	id.	..	+	
	6.00	60	id.	id.	..	+	
	8.30	50	id.	id.	..	+	
	11.00	100	giallo	incolore	—	..	

Risulta da questa osservazione che la funzionalità renale è quasi reintegrata. Il passaggio del bleu è stato di colorazione intensa, ed è durato tre giorni, il cromogeno β è passato regolarmente due giorni interi ed in tracce il 3° giorno, infine il cromogeno γ è passato regolarmente per 3 giorni interi. Il periodo di attesa dopo l'iniezione è stato solo di 30'.

Va notato che determinatasi la diminuzione della quantità di bleu e relativi cromogeni, l'inalazione di ossigeno regolarmente fatta nel periodo di 5 ore, inalando nella prima ora 1500 cmc. di ossigeno a 0 pressione, poi 1500 e così progressivamente insino a *5750* cmc. nel periodo anzidetto, non si verificò alcuna modificazione in più nè nel passaggio del bleu, nè in quello dei cromogeni.

Risulta però ancora meglio comprovato dall'esame degli esperimenti diversi, come la funzionalità renale siasi andata ripristinando insino allo stato normale.

(Continua).

Anno VIII. Roma, settembre 1901 Vol. VIII-M. (fasc. 10).

IL POLICLINICO

SEZIONE MEDICA

DIRETTA DAL

Prof. GUIDO BACCELLI

Direttore della Regia Clinica medica di Roma

SOMMARIO.

I.

Istituto di Clinica Medica della R. Università di Genova
diretto dal Prof. E. Maragliano

Di un caso rarissimo di esoftalmo pulsante bilaterale di natura spontanea

per il prof. dott. F. MARIANI
direttore della Policlinica medica e aiuto di Clinica

Sommario. — Storia clinica dell'infermo — Diagnosi differenziale — Parte anatomica — Fisiopatologia del morbo — Studio dei casi precedentemente osservati — Etiologia dell'esoftalmo pulsante — Sintomi — Decorso e fine — Discussione clinica — Fatti svoltisi ulteriormente — Diagnosi — Cura — Bibliografia dei casi.

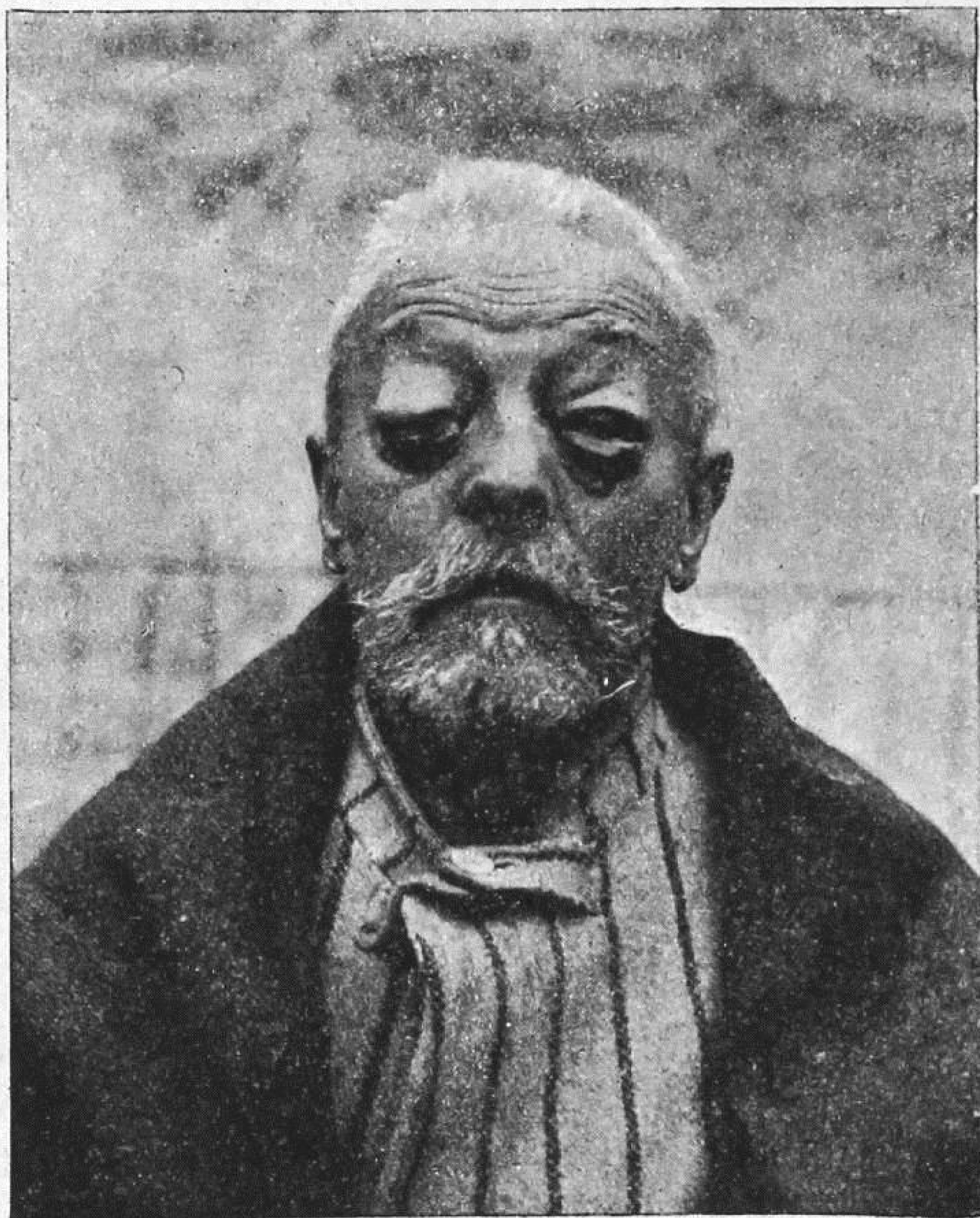
Storia clinica dell'infermo.

Anamnesi. — La Storia clinica dell'infermo, raccolta con molta diligenza dallo studente Goggia sotto la guida del Capo sezione dott. Palmieri, ci dice quanto segue: Calcagnini Francesco d'anni 60 di Genova, di professione fattorino, dice d'aver sempre goduto ottima salute fino allo scorso mese di marzo; nulla di collaterale; non fu sifilitico, non alcoolista, fumava ma non eccessivamente, abitava una casa sana, si nutriva di carne e vegetali.

La sera del 6 marzo del corrente anno 1901, mentre si trovava alla latrina e in atteggiamento di espirazione forzata per una difficile defecazione, volendo contemporaneamente aspirare un sigaro che non tirava, sentì improvvisamente un vivo dolore nel bulbo oculare sinistro e una sensazione vaga che l'infermo non sa ben definire, che si diffuse tosto all'arcata orbitaria, alla fronte, alla regione temporale fino all'apofisi mastoide.

NB. Le fotografie e le incisioni così bene riuscite, sono dovute alla cortesia dei dottori De Negri e Foroni, che ringrazio pubblicamente.

L'infermo s'avvide subito che la congiuntiva s'iniettava rapidamente, senza che però la facoltà visiva fosse alterata, e poco dopo notò la sporgenza del globo oculare sinistro, edema della palpebra corrispondente e una sensazione acustica ritmica e intermittente nell'interno del capo, analoga a quella che si percepisce in una strada chiassosa. Ricorse quindi a uno specialista, il quale gli applicò il sanguisugio e successivamente una serie di fasciature compressive dell'occhio. In seguito l'esoftalmo sinistro andò sempre più aumentando e il 24 dello scorso marzo (18 giorni dopo la lesione iniziale), notò anche edema delle palpebre e esoftalmo dell'occhio destro, sebbene in grado molto minore del sinistro. In tutto questo tempo intanto la vista specialmente dell'occhio sinistro si faceva meno netta e il paziente s'accorgeva che la cornea s'opacava alquanto,



specialmente dal lato esterno. Ogni volta che l'infermo faceva uno sforzo, o subiva un'impressione improvvisa, la sensazione acustica intermittente all'interno del capo si faceva più intensa, però l'infermo non sa precisare se essa era più accentuata a sinistra che a destra, solo osservava che non si sentiva bene, altro che tenendo la testa inclinata alquanto verso destra.

Stato attuale. — L'infermo entra in Clinica il 30 marzo (24 giorni dopo la lesione iniziale).

Peso kg. 70. T. 36. 6, P. 72, R. 18. Aspetto generale buono, costituzione abbastanza robusta. Nulla si nota a carico dell'apparecchio respiratorio e digerente. Fegato, milza normali, l'esame delle urine non rivela nulla di anormale.

L'urto della punta del cuore non si vede e non si palpa; all'ascoltazione si sentono i toni ben netti su tutti i focolai Le arterie non sono indurate, le temporali soltanto sono leggermente serpiginose. Il polso radiale è regolare, ritmico, ma molto debole.

Esame esterno dell'occhio - Occhio sinistro. — Le palpebre sono fortemente edematose, la superiore d'un rosso vinoso, l'inferiore completamente estroflessa lascia vedere l'intera superficie congiuntivale arrossata, edematosa con qualche punto ulcerato e secernente un liquido puriforme, di colorito giallognolo; la congiuntiva è sollevata fino alla cornea e il fornice congiuntivale è completamente abolito. La tumefazione edematosa delle palpebre si protende alquanto all'esterno sino all'osso zigomatico. Sollevando le palpebre si vede il globo oculare esoftalmico e spostato oltrechè in avanti, anche un po' all'esterno e in basso, in modo che il piano corneale è situato un centimetro e più al davanti del piano della base orbitale. La congiuntiva che riveste il bulbo è molto arrossata, si protende sulla parte periferica della cornea, ed è fortemente tesa e spinta all'infuori. La cornea è leggermente opaca, specialmente al lato esterno. La pupilla è dilatata, e non reagisce alla luce. Da quest'occhio l'infermo non avverte altro che l'impressione della luce e del buio. Il bulbo è completamente immobile.

Palpando i tessuti in corrispondenza della parte superiore interna dell'orbita si nota un tumoretto fusiforme della grossezza di una noce avellana, sul quale in modo speciale si percepisce un battito distinto, sincrono a quello della radiale, del resto la pulsazione si avverte anche premendo il bulbo oculare che pulsa nella sua totalità.

All'ascoltazione, ponendo lo stetoscopio sulla palpebra, o sulla bozza frontale sinistra si ascolta un soffio dolce continuo, che si rafforza a ogni sistole cardiaca ed è sincrono al battito della radiale e della carotide. Questo soffio si ascolta con la medesima intensità alla regione temporale e frontale d'ambo i lati, si sente anche su tutto il cranio, con minore intensità, ed è ancora percettibile sulle spalle, e sul manubrio dello sterno, ove si sente come un leggerissimo soffio diastolico, la cui origine è in rapporto col soffio che si avverte sul cranio.

Occhio destro. — L'occhio destro apparisce leggermente esoftalmico, le palpebre sono leggermente edematose e la congiuntiva iniettata, la palpebra superiore è abbassata e l'inferiore leggermente estroflessa; i movimenti si compiono abbastanza bene nel senso verticale, sono molto limitati in senso orizzontale, specialmente all'esterno. Anche qui si avverte il battito sincrono alla sistole cardiaca. La pupilla è miotica, e reagisce alla luce. In corrispondenza dell'angolo interno dell'orbita si nota anche qui il tumoretto pulsante come a sinistra, ma meno accentuato.

Esame oftalmoscopico. — Il prof. Basso, aiuto del Prof. Secondi ha con gentile sollecitudine, pregato da noi, praticato l'esame oftalmoscopico il giorno 4 aprile, essendo impossibile farlo prima a causa dell'opacità della cornea. Infatti durante i primi giorni di degenza in clinica la cornea ha sensibilmente migliorate le sue condizioni, e tornò trasparente in modo da permettere l'esame del fondo dell'occhio.

Occhio sinistro. — La papilla è molto pallida, niente gonfia, i vasi esilissimi; le arterie sono quasi invisibili, si ha l'aspetto come nell'anemia d'alto grado.

Occhio destro. — La papilla non è affatto tumida, si nota solo una turgidezza delle vene che sono molto oscure e tortuose; le arterie sono esilissime e al margine papillare esiste un po' di offuscamento.

Altri fatti degni di nota sono, oltre alla cecità dell'occhio sinistro, una leggera diminuzione a sinistra del senso uditivo e gustativo, mentre il senso olfattivo è normale d'ambo i lati, così anche le altre funzioni di senso.

Diagnosi differenziale.

Per ispiegare la sintomatologia che abbiamo descritta, dobbiamo ammettere che sia avvenuta un'alterazione nella regione posteriore del bulbo oculare, alterazione capace di spingere innanzi il bulbo imprimendogli una pulsazione sincrona a quella del cuore.

Non possiamo nel caso nostro pensare a un *tumore* dell'orbita, nè a uno di quei *cancri vascolari*, o *angiomi orbitari*, o *aneurismi cirsoidi* che potrebbero portare l'esoftalmo pulsante, perchè queste neoformazioni si sviluppano lentamente, e non dan luogo così ad un tratto ai sintomi che abbiamo accennato. Per la medesima ragione dobbiamo eliminare il dubbio che si tratti di un tumore intracranico che comprima il seno cavernoso, impedendo quindi il deflusso delle vene dell'occhio.

Potrebbe trattarsi di un caso di *obliterazione trombotica del seno cavernoso* (caso di Aubry), ma in questo caso mentre si potrebbe avere l'esoftalmo, la chemosi congiuntivale, l'edema palpebrale, non si avrebbe che difficilmente la pulsazione per trasmissione della carotide interna, e mancherebbe il soffio dolce sistolico che si ascolta su tutto il cranio del nostro infermo.

Per ispiegarci anche il soffio, dobbiamo ricorrere col pensiero a un aneurisma della carotide interna nel seno cavernoso, o all'aneurisma dell'arteria oftalmica, ammettendo nel caso nostro che l'aneurisma si sia formato improvvisamente sotto lo sforzo della defecazione, senza rottura dei vasi.

Di aneurisma della carotide interna nel seno cavernoso, non esisterebbe altro che il caso di Goggin, seguìto da autopsia, nel quale si aveva in vita l'esoftalmo, la pulsazione, i rumori nel cranio e il soffio. Il seno cavernoso sarebbe ostruito dalla carotide che si è dilatata nel suo interno, quindi l'esoftalmo, essa trasmetterebbe all'occhio le sue pulsazioni, quindi il battito dell'occhio, ma nel caso di Goggin non si tiene menzione del tumoretto all'angolo interno dell'occhio, nè di anormale vascolarizzazione dell'occhio e delle palpebre. Dato questo aneurisma non si spiegherebbe però abbastanza la pulsazione così evidente dell'angolo interno dell'occhio e di tutto il globo oculare, nè il soffio così intenso da propagarsi anche alle ossa più lontane, come il gomito e lo sterno. La carotide non avrebbe modo di dilatarsi nel seno cavernoso in modo da dar luogo ad un soffio vorticoso così intenso. Inoltre nel caso nostro abbiamo l'esoftalmo pulsante anche a destra: la compressione e anche l'obliterazione del seno cavernoso di

sinistra non basta a intralciare anche la circolazione venosa dell'occhio destro, che sboccando nel seno di destra può essere affatto indipendente da quello di sinistra, per quanto i due seni sieno tenuti in rapporto dal seno intercavernoso o circolare di Ridley. Quindi anche l'ipotesi di una dilatazione aneurismatica della carotide interna nel seno cavernoso non può essere accettata.

Resterebbe l'ipotesi che potesse trattarsi d'un aneurisma dell'arteria oftalmica, che avrebbe per conseguenza diretta le pulsazioni, il soffio e il rumore intracranico. Se il sacco aneurismatico è abbastanza sviluppato, può comprimere la vena oftalmica nel fondo dell'orbita ed anche esercitare una certa compressione sui nervi orbitari.

Ma nel caso nostro abbiamo la bilateralità dell'esoftalmo, quindi bisognerebbe ammettere che in un medesimo tempo, o in due tempi molto ravvicinati si sia prodotto un aneurisma dell'arteria oftalmica sinistra, e contemporaneamente, o poco dopo, un aneurisma dell'arteria oftalmica di destra, il che certo non è facile immaginare. Però esiste un caso di aneurisma doppio della stessa arteria, illustrato da Guthrie, il quale così lo descrive:

« I sintomi rassomigliano a quelli dell'aneurisma per anastomosi (come vedremo prima del caso di Nélaton attribuivano all'anastomosi dell'arteria oftalmica con le vene dell'orbita, tutta la sintomatologia dell'esoftalmo pulsante) ma non sentivasi alcun tumore dell'orbita. Gli occhi erano tanto prominenti che pareva avessero a sortire completamente dall'orbita. Al capo sentivasi manifesto rumore di soffio. L'autopsia dimostrò l'esistenza in ambo i lati di aneurisma dell'arteria oftalmica, della dimensione di una noce. La vena oftalmica, che era molto dilatata era chiusa al suo punto di passaggio attraverso la fessura sfenoidale in conseguenza dell'ingrossamento dei quattro muscoli retti, i quali si presentavano duri come fossero cartilaginosi. A questo stato dei muscoli e alla distensione delle vene fu attribuita la protrusione dei bulbi oculari. A motivo poi della bilateralità dell'affezione, non era stata praticata la legatura della carotide. »

A questo proposito Secondi fa osservare che l'autore tace molti dettagli e tra gli altri non fa menzione del tumoretto pulsante all'angolo interno dell'orbita e in seguito rileva come l'aneurisma idiopatico o spontaneo dell'arteria oftalmica intracranico, può formarsi improvvisamente sotto l'azione d'un colpo, per crepatura della tunica interna del vaso, ma se in questo caso non interviene il soccorso chirurgico non tarda la rottura completa dell'aneurisma, e la morte del malato. Negli altri casi dove la formazione dell'aneurisma è lento, non si hanno i fenomeni di ostacolo al corso venoso, nè la pulsazione dell'orbita, perchè mentre dal tumore si va esercitando poco a poco la compressione della vena oftalmica nel seno cavernoso, la circolazione collaterale ha anche modo di potersi sviluppare.

Tornando al caso nostro, noi vediamo il giorno 6 marzo, in seguito ad uno sforzo per la defecazione, prodursi la sintomatologia a carico dell'occhio sinistro.

Poi, senza nessun'altra causa, ma a poco a poco, dopo circa 20 giorni, ecco anche l'occhio destro divenire esoftalmico, pulsare, mentre l'occhio sinistro si riduceva alquanto del suo volume.

Non possiamo quindi ammettere che senza alcuna causa traumatica, senza nessuno sforzo, e indipendentemente dalla lesione dell'occhio sinistro, si sia formato un aneurisma dell'arteria oftalmica destra. È più logico pensare, dopo aver studiato la successiva fenomenologia presentata a destra, che l'alterazione iniziale prodottasi a sinistra abbia poi per propagazione e come conseguenza diretta, portati anche i disturbi a carico dell'occhio destro.

Quindi a stretto rigore di logica dobbiamo escludere che si tratti di aneurisma bilaterale dell'arteria oftalmica.

Prima di addentrarci nella diagnosi che noi nel caso nostro, saremo indotti a dettare, è bene far qualche richiamo di anatomia.

Parte anatomica.

La carotide interna penetra nel forame carotideo; uscita dal canale omonimo nell'interno del cranio, passa dapprima sulla lamina fibro-cartilaginea che chiude il forame lacero-anteriore, poi s'impegna nella doccia del seno cavernoso, ove segue esattamente il suo percorso a S. All'estremità anteriore del seno cavernoso l'arteria si ritorce sul lato interno dell'apofisi clinoide anteriore, traversa dal basso all'alto la porzione corrispondente della dura madre, fornisce un' importante branca collaterale, poi l'*a. oftalmica* e quindi si dirama per formare la *cerebrale anteriore*, la *media*, la *comunicante posteriore*, la *coroidea*, ecc.

A noi interessano specialmente i rapporti che contrae l'*a. carotide interna* col *seno cavernoso*. Questo è situato ai lati della sella turcica e si dirige direttamente dall'innanzi all'indietro dalla parte più larga della fessura sfenoidale alla sommità della rocca. Il seno (Figura II) è attraversato da numerose briglie fibrose che circoscrivono delle anfrattuosità che giustificano il nome di cavernoso dato a questo seno. Esso contiene al suo interno l'*a. carotide interna* che lo traversa dal basso all'alto, e il *n. oculo-motore esterno* che lo traversa dall'indietro all'avanti. Tanto l'arteria che il nervo sono rivestiti dall'endotelio del seno e non sarebbe esatto dire ch'essi siano direttamente bagnati dal sangue venoso, dal quale sono divisi dall'endotelio del seno, accollato alla periferia dell'arteria e del nervo. Un po' più all'esterno, e sempre nello spessore del seno cavernoso troviamo il nervo oculomotore comune, il trocleare, l'oftalmico (I branca del V paio) e il n. mascellare.

Il *seno cavernoso* in corrispondenza dell'estremità anteriore, riceve la vena oftalmica che sbocca dall'orbita per la fessura sfenoidale Questa nasce dall'angolo interno dell'occhio dallo sbocco delle venuzze, delle palpebre, il naso, la fronte e nel suo ulteriore percorso riceve le vene etmoidali, i vasi vorticosi, le vene muscolari, le lacrimali, e talvolta la v. centrale della retina; e prima di sboccare nel seno cavernoso riceve la vena oftalmica inferiore.

Un altro punto dell'anatomia che a noi interessa ricordare, è il *seno circolare* o intercavernoso di Ridley (Figura III), esso è impari mediano, occupa la sella turcica

Sezione frontale del seno cavernoso destro.

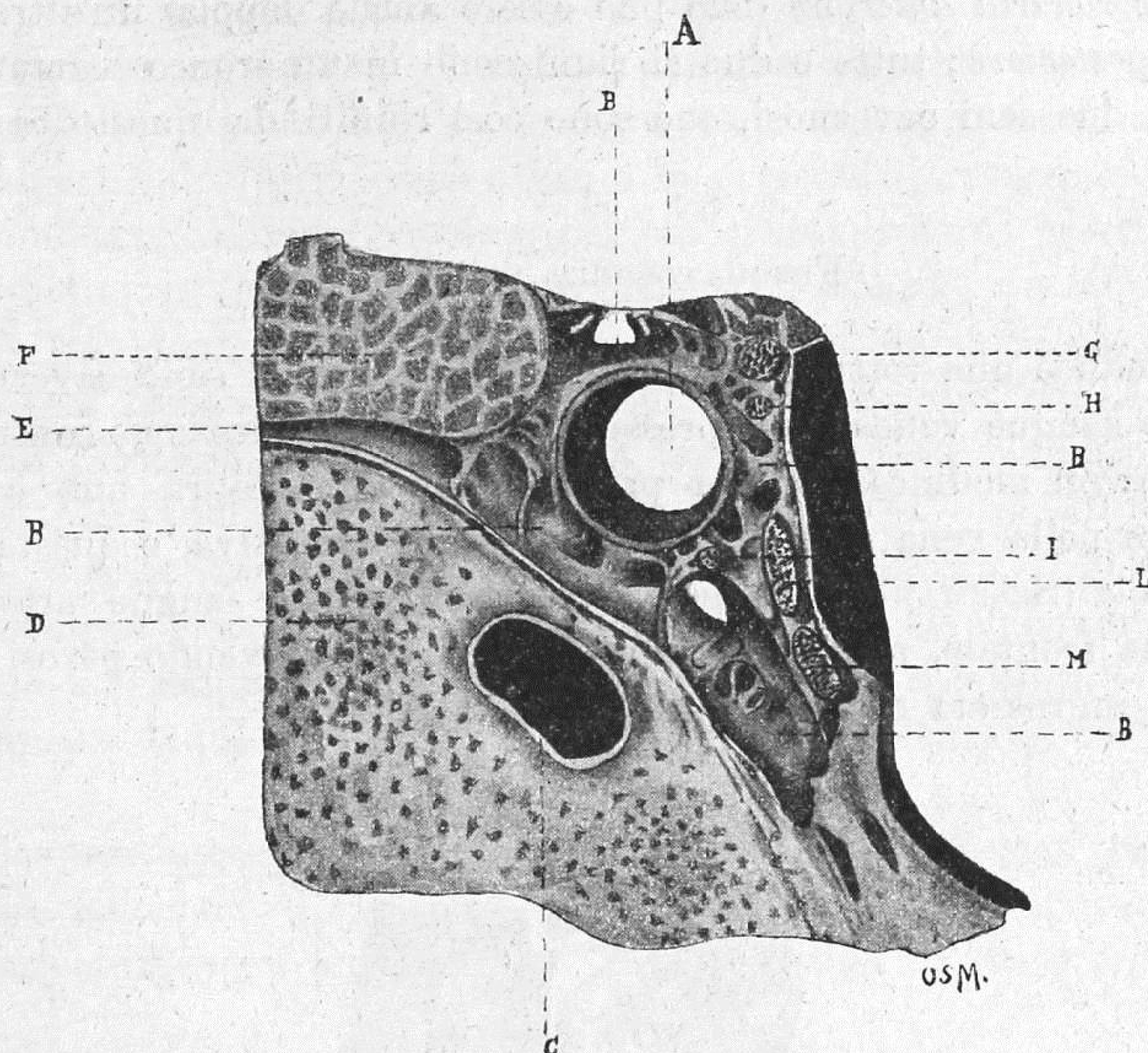


FIGURA II. — **A**) Carotide interna — **B**) Seno cavernoso — **C**) Seno sfenoidale (sezionato) — **D**) Corpo dello sfenoide — **E**) Seno intercavernoso sinistro — **F**) Ipofisi — **G**) N. oculomotore — **H**) N. trocleare — **I**) N. abduttore — **L**) N. oftalmico — **M**) N. mascellare.

Seno cavernoso secondo Langer (sistema venoso) per corrosione in un fanciullo.

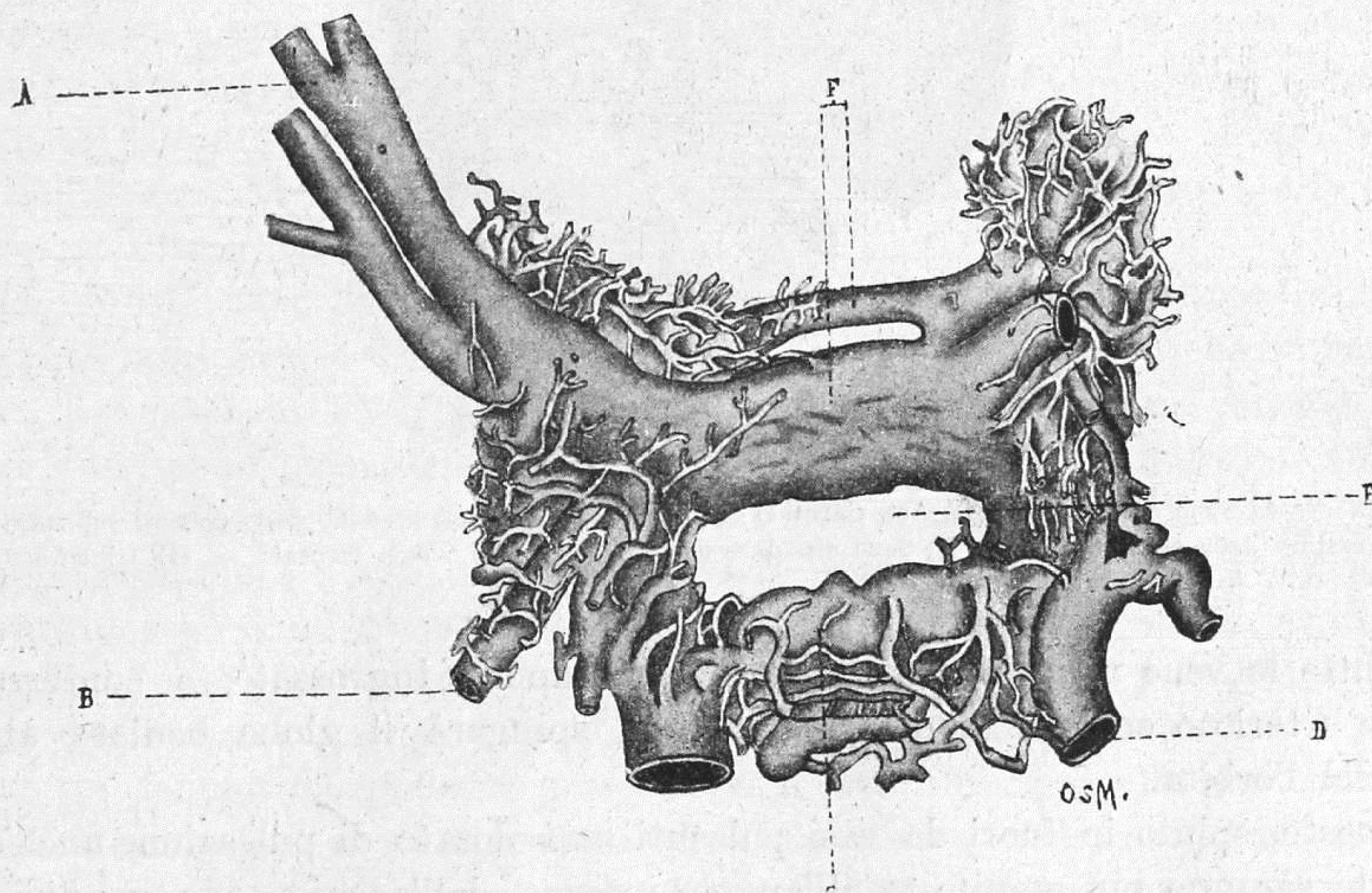


FIGURA III. — **A**) Vena oftalmica — **B**) Emissaria del forame ovale — **C**) Coronaria posteriore **D**) Seno petroso inferiore — **E**) Glandola pituitaria — **F**) Coronaria anteriore.

e circonda la glandola pituitaria; si distinguono generalmente due branche una anteriore o *coronaria anteriore* (che può essere anche doppia) un'altra posteriore o *coronaria posteriore*; tutte e due si riuniscono in un tronco comune prima di sboccare nei due seni cavernosi, che sono così riuniti da questo *seno circolare*.

Fisiopatologia del morbo.

Se si produce una rottura della carotide interna nel seno cavernoso, questo che contiene sangue venoso con pressione negativa, e direzione centripeta, viene a subire notevoli modificazioni. In primo luogo si stabilirà una corrente centrifuga anche nella vena oftalmica con pressione positiva, e questa vena, non avendo valvole (Seseman e Merkel) permetterà che il sangue arterioso arrivi fino alla vena frontale, mentre la vena oftalmica non avendo pareti abbastanza robuste sarà ingrossata e sfiancata (vedi fig. IV).

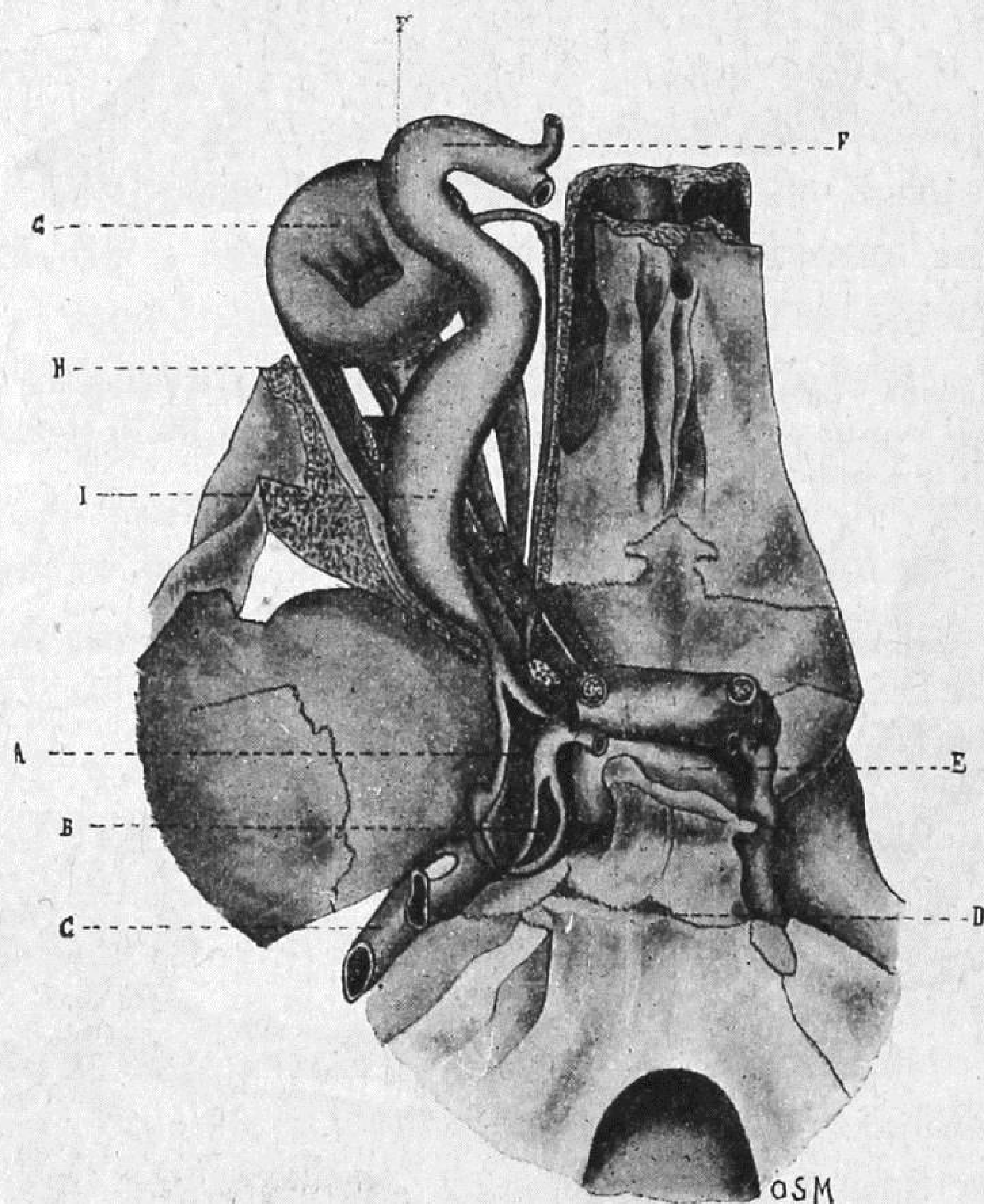


Figura IV. — **A**) Seno cavernoso — **B**) Art. Carotide int. nel punto di rottura — **C**) Seno petroso sup. tagliato — **D**) Frattura della sella turcica — **E**) Seno circolare del Ridley — **F**) Vena frontale — **G**) Globo oculare — **H**) N. ottico — **I**) V. oftalmica.

Tutte le vene retrobulbari saranno perciò anche ingrossate, e conterranno sangue arterioso con pressione positiva, che spingerà il globo oculare all' infuori del l'orbita.

Questo, spinto in fuori da vasi pulsanti, sarà dotato di pulsazione anch'esso, e queste saranno più manifeste all'angolo interno dell'occhio, ove confluiscono le vene che sboccano nella vena oftalmica superiore.

La stasi venosa porterà come conseguenza l'edema delle palpebre, della congiuntiva, ecc., che va unita all'iperemia e alla stasi. D'altra parte la circolazione arteriosa dell'orbita sarà diminuita per abbassamento della pressione. Se la pressione stabilita in uno dei due seni cavernosi è troppo forte, o avviene la rottura della parete del seno (rarissima), o la pressione troverà un'altra via, e questa sarà indicata dal seno circolare per cui si stabilirà una pressione positiva con circolazione arteriosa, anche nell'altro seno cavernoso. In questo caso si deve avere la riproduzione esatta nell'altro occhio dei fenomeni osservati sopra. Anche da questa parte sarà impedito il deflusso venoso dell'occhio, anche qui avremo quindi l'esoftalmo pulsante l'edema, ecc., sebbene la carotide interna da questo lato sia sanissima.

Un'altra conseguenza che teoricamente si deve verificare, si è un diminuito afflusso del sangue arterioso al cervello, e specialmente all'emisfero situato dalla parte lesa, ma noi sappiamo che l'esagono del Willis supplisce riccamente al diminuito afflusso di un lato, riparando così sufficientemente la circolazione cerebrale.

Inoltre la pressione positiva stabilita in uno o nei due seni cavernosi potrebbe portare fenomeni di stasi e di edema cerebrale, ma neppure questo fatto si è mai osservato per gli ampi sbocchi nelle giugulari di cui è fornita la base del cranio.

I fatti più importanti sono quindi a carico dell'occhio, e di questi specialmente dobbiamo occuparci.

Studio dei casi precedentemente osservati.

La prima osservazione di tumore pulsante dell' orbita fu presentata da Travers nel novembre del 1809 alla *Royal medical and chirurgical society* di Londra col titolo di *aneurisma per anastomosi nell'orbita*, il che spiega il concetto dell'autore. Ebbero in seguito il medesimo concetto Dalrymple alla stessa società nel 1812 e Warren di Boston.

Nel 1823 Guthrie osservò il caso da noi già citato di aneurisma bilaterale dell'arteria oftalmica, e d'allora Busk Scott, Petrequin, Curling, Bourguet, Legoeust, Laurence, Aubry, Gioppi, Morton, Schmidt e Curling, considerarono sempre l'esoftalmo pulsante come legato all'aneurisma dell'a. oftalmica. Nel 1854 Critchett ritorna al concetto dell'aneurisma per anastomosi nell'orbita.

Le cose erano a questo punto, quando Nélaton nel 1855 ebbe l'occasione di osservare il caso d'un giovane che dopo aver ricevuto nell'orbita sinistra la punta d'un paracqua, presentò dopo qualche giorno l'esoftalmo pulsante a destra. Con profondo discernimento e guidato da una rigorosa osservazione, Nélaton attribuì la fenomenologia che presentava il suo infermo, alla rottura della carotide interna nel seno cavernoso. Però la nuova veduta di Nélaton non cambiò ancora il criterio diagnostico dell'esoftalmo pulsante; e Nunneley nel 1859 avendo osservato 4 casi di esoftalmo pulsante, combattè l'aneurisma per

anastomosi nell'orbita, e attribuì la lesione ad aneurismi circoscritti o diffusi della carotide all'uscita dell'arteria oftalmica, o di quest'ultima soltanto

Questa stessa teoria fu sostenuta da Demarquy nel suo trattato dei tumori dell'orbita nel 1860.

Nel 1864 però Nunneley ritorna sull'argomento per dare una grande importanza al corso refluo del sangue venoso ostacolato dall' aneurisma, avvicinandosi sempre più alle nuove vedute. Morton di Filadelfia nel 1865 difende presso a poco le medesime teorie.

Solo nel 1865 Nélaton ebbe occasione d'osservare un altro caso simile a quello visto dieci anni prima; si trattava d'una giovinetta che in seguito a caduta aveva riportato una frattura alla base del cranio, e ne residuava l'esoftalmo pulsante. Anche questa volta Nélaton fece diagnosi di rottura della carotide nel seno cavernoso, e praticò l'allacciatura della carotide; ma l'inferma soccombette per infezione purulenta della ferita. L'autopsia dimostrò l'esattezza della diagnosi e il pezzo anatomico (vedi figura IV) figura ancora nel Museo di Parigi.

De Lens ne fece argomento della sua tesi inaugurale nel 1870, sostenendo le idee del Nélaton, e da questo momento la teoria francese fu accettata da tutti i ricercatori.

Infatti Rivington nel 1875 riassumendo tutti i lavori in proposito dichiara che in quasi tutti i casi traumatici si tratta di comunicazioni arterioso-venose più o meno libere nel seno cavernoso.

Schlaefke nel 1879 sostiene questa teoria, finalmente Sattler professore in Erlangen pubblicò nel 1880 la più importante e completa bibliografia sull'argomento·

Anche questo autore sottoponendo a una critica giusta e imparziale i 106 casi riportati nella letteratura, e facendo delle riserve sul caso di Aubry seguito da un'accurata autopsia in cui non s'era trovata la perforazione della carotide nel seno cavernoso, viene alle conclusioni di Rivington e di Schlaefke.

Secondi ebbe occasione di osservare nel 1881 un caso traumatico di esoftalmo pulsante bilaterale, e con una rigorosa e fine diagnosi differenziale, scarta tutte le teorie antiche sull'esoftalmo pulsante per accettare quella sostenuta dai recenti autori. Nel caso del Secondi si ebbe la guarigione dopo 14 anni nel 1895 ed egli ritiene che la stessa guarigione dia altro e più forte appoggio alla diagnosi di aneurisma arterioso venoso nel seno cavernoso.

Le Fort nel 1890 scrive un'importante monografia e sostiene la medesima dottrina, riferendo di un caso traumatico di esoftalmo pulsante.

Vengon poi le memorie di Israel (1891), di Schweinitz (1895), di Silex (1896), di Francke (1898), nelle quali la teoria arterioso-venosa dell'esoftalmo pulsante, non è neppure più messa in discussione.

Etiologia dell'esoftalmo pulsante.

L'esoftalmo pulsante può essere spontaneo o traumatico; questa è la forma più frequente, e su 119 casi registrati fino ad oggi 79 sono traumatici e 40 sono spontanei. Nei casi traumatici si ha una grande preponderanza del sesso ma-

schile, mentre negli spontanei si hanno 29 donne su 11 uomini, e questo si spiega anche con le gravidanze e gli sforzi del parto; però non tutti i casi ebbero un inizio brusco, me ve ne furono anche con principio lento e insidioso. La carotide interna nel seno cavernoso non ha nessuna protezione di pareti muscolari o ossee che la possan difendere da un aumento di pressione endoarteriosa, si spiega quindi la ragione della rottura spontanea in quel punto piuttosto che in un altro del suo percorso.

I casi traumatici sono i più frequenti e la rottura dell'arteria può esser dovuta all'azione diretta di un proiettile, di un corpo contundente (caso del paracqua di Nélaton) o di una scheggia ossea, o a una contusione in massa sul cranio (commozione cerebrale) o per frattura delle ossa della base del cranio, con stiramento e lacerazione dell'arteria.

Nei casi di esoftalmo pulsante avvenuto qualche tempo dopo una lesione traumatica, bisogna ammettere che il trauma abbia portato la lesione all'arteria senza riuscire però a perforarla, e che in seguito sia avvenuta la perforazione completa dell'arteria nel seno.

Qualunque però sia stata la causa dell'esoftalmo pulsante i sintomi di questa lesione sono gli stessi.

Sintomi.

L'esoftalmo è il segno più costante e più caratteristico.

Il più delle volte, come nel nostro caso, l'esoftalmo è preceduto dal trauma o dalla sensazione di rottura all'interno del cranio, e dal rumore di soffio, di sega o di borborigmo che avverte lo stesso infermo. Il grado d'esoftalmo può esser variabile; in un caso di Julliard la cornea giaceva sulla guancia, ed esso non è neppure in rapporto con la forza delle pulsazioni, e si può avere un esoftalmo considerevole con pulsazioni leggere e viceversa.

L'esoftalmo è quasi sempre unilaterale; pure in qualche caso era bilaterale (caso di Grünig, di Morton, di Le Fort, di Secondi e nel nostro) e nel caso di Hippel l'esoftalmo a sinistra disparve per manifestarsi a destra; la spiegazione di questo fatto la troveremo trattando del nostro caso.

Le *pulsazioni* possono essere, come abbiam detto, più o meno forti; talvolta sono percettibili solo all'angolo interno dell'orbita, tal'altra si sentono su tutto il globo oculare.

La pulsazione è in rapporto più specialmente con lo sviluppo esagerato della vena oftalmica. Se questa a livello dalla fessura sfenoidale si restringe considerevolmente, la stasi sanguigna aumenterà, quindi il volume della vena, e di conseguenza l'esoftalmo, mentre d'altra parte riceverà un impulso molto minore e quindi il battito del globo oculare sarà molto diminuito, perchè l'onda arteriosa s'arresta a livello della fessura sfenoidale.

Il trillo è stato menzionato in 16 osservazioni e consiste in una specie di fremito che si palpa col dito, ma esso non è costante, non fu neppure osservato nei due casi di Nélaton nè nel nostro.

I *rumori intracranici* sono invece quasi sempre costanti, sebbene possano variare per qualità e per intensità. Sono rumori di fischio, di soffio, di sega, di ruota di macchina a vapore o di borborigmi. Talvolta tanto intensi da impedire il sonno. In un caso di RICHET, una signora sentiva dei rumori così intensi che per poter dormire si faceva portare in carrozza o nel treno, e così per i rumori esterni che le impedivano di sentire gli interni, riusciva a dormire qualche ora, altrimenti le era impossibile riposare. Questo rumore il più spesso ha sede nella regione temporale o parietale, qualche volta nella regione occipitale.

Il *rumore di soffio* si ascolta sull'orbita, sulle tempie, sulla fronte, e nel caso nostro su tutto il cranio, trasmettendosi anche sulle ossa più vicine al cranio.

Una varietà di questo soffio è il *bruit de piaulement* osservato da NÉLATON, da RIVINGTON e da qualche altro; nel caso nostro manca questo carattere speciale del soffio, che certamente è dovuto a condizioni speciali che non è necessario s'abbiano a verificare in ogni caso.

Il *tumore pulsante all'angolo interno dell'occhio*, che abbiamo già detto esser dovuto all'ingrossamento della vena oftalmica, si è osservato nel maggior numero di casi. In sei casi di esoftalmo pulsante in cui si aveva un tumore pulsante all'angolo esterno dell'orbita o sopra, si dovette constatare la presenza di tumoretti vascolari che non avevan nulla di comune con l'aneurisma arterio-venoso nel seno.

La *congestione delle palpebre* e lo sviluppo abnorme della rete venosa dovuto alla medesima causa fu anche osservato in molti casi.

La *paralisi* dei muscoli oculari è stata spesso osservata.

Basta por mente alla figura II per vedere come l'abducente sia il più suscettibile a esser colpito; vengon poi per ordine di frequenza il trocleare e l'oftalmico; ma nella maggior parte dei casi il globo dell'occhio è immobile per la paralisi completa, e si ha anche la paralisi dell'elevatore delle palpebre.

La *vista* nel maggior numero dei casi fu perduta alcune volte rapidamente, altre volte lentamente, e quando si ebbe completa perdita della vista, essa non ritornò anche quando si potè ottenere la guarigione completa, con l'allacciatura della carotide, e la scomparsa dei soffi e dell'esoftalmo pulsante. L'alterazione visiva va ricercata più che in un disturbo di circolazione, in un'alterazione trofica del nervo ottico, stirato per l'esoftalmo, e mal nutrito per la stasi venosa e forse nella compressione esercitata sul nervo ottico stesso.

DECORSO E FINE.

Abbiamo visto che nei casi di rottura spontanea della carotide i sintomi potevano apparire tutto a un tratto come se fosse stato esploso un colpo di pistola vicino al capo, o a poco a poco con fenomeni sempre più imponenti. Però una volta manifestata la lesione essa persiste, e il più delle volte si aggrava. Parleremo a proposito della cura degli esiti dovuti alla terapia.

I casi lasciati senza la cura chirurgica han per lo più persistito per un tempo più o meno lungo; la maggior parte ha causato degli accidenti mortali, mentre rarissimi sono i casi di guarigione spontanea.

Discussione clinica.

Dall'esame praticato nel nostro infermo noi abbiamo potuto rilevare i sintomi comuni a questo genere di affezioni.

Il caso speciale presenta alcune particolarità degne di nota che non si riscontrano con grande frequenza negli altri malati già soggetti a studio.

In primo luogo la lesione nel nostro caso fu spontanea e bilaterale e quel che costituisce un fatto eccezionale, si è che si tratta di un uomo, e di un uomo in cui le arterie periferiche non appaiono affatto indurite e non esiste alcuna alterazione del sistema cardiovascolare.

Il nostro infermo non fu sifilitico, nè alcoolista, eppure sebbene le sue arterie periferiche non portino traccie di arteriosclerosi, bisogna ammettere che la carotide interna sinistra avesse delle alterazioni ateromasiche o fatti di peri o endoarterite, da giustificare la lacerazione nel punto ove l'arteria è meno protetta. E questo dimostra ancora una volta quanto più volte ripete il prof. Maragliano come cioè le lesioni ateromasiche possano esser limitate a un vaso o a un gruppo di vasi, senza che per altro sia necessaria la diffusione del processo a tutte le arterie dell'economia; e mentre si possono osservare imponenti ateromasie dell'aorta, delle radiali, delle temporali, ecc., senza che vi sia alterazione delle arterie viscerali, si può avere il caso perfettamente inverso, come sospettiamo nel nostro caso. Nel nostro infermo la pressione arteriosa presa con lo sfigmomanometro di Basch, è più bassa del normale; abbiamo allo sfigmomanometro 14 a destra e 14. 50 a sinistra. Questa diminuzione della pressione è certamente in rapporto oltre che con la dieta minorativa, anche col fatto che il circolo arterioso ha un punto leso ove avviene una specie di fuga di sangue, che ne abbassa la pressione.

Un altro fatto dobbiamo rimarcare, ed è la pulsazione della giugulare esterna. Mettendo l'infermo in posizione orizzontale si nota una pulsazione della giugulare con onda dal basso all'alto, e comprimendo col dito la vena cessa al di sopra del dito ogni pulsazione. Questo sintoma che è caratteristico nella insufficenza della tricuspide, nel caso nostro non può avere questa interpretazione, non riscontrandosi alcuna lesione a carico del cuore. Però una pulsazione simile sulle giugulari può aversi per un'azione rinforzata del ventricolo destro, per cui chiudendosi con energia la valvola tricuspide, questa si ripercuote con pari energia sull'orecchietta destra e quindi sul tronco della cava superiore. Questa azione rafforzata del cuore destro non si può rilevare dall'esame semiologico, però praticato l'esame radioscopico si è potuto osservare che, mentre la percussione dava il limite interno dell'ottusità cardiaca in corrispondenza della linea marginale dello sterno di sinistra, l'ombra proiettata dai tubi di Crook sul diaframma dimostrava che il cuore destro era più ampio del normale, e certamente non risultava all'esame fisico, perchè l'aia di ottusità era ricoperta dal polmone, che a quell'età (60 anni) presenta quasi fisiologicamente un grado più o meno notevole di enfisema. Questa fu anche l'opinione emessa in proposito dal professore Maragliano.

Inoltre due fatti caratterizzano ancora il nostro caso; il reperto oftalmoscopico e il modo di comportarsi della visione.

Secondo l'opinione del prof. Basso che praticò appunto l'esame del fondo oculare del nostro infermo, per quanto riguarda il reperto oftalmoscopico, sarebbe notevole il fatto che fin da principio nell'occhio sinistro (dalla parte della lesione), esisteva una totale ischemia della papilla del nervo; l'aspetto di essa era in qualche modo somigliante a quello che si trova nell'embolismo dell'arteria centrale. Nell'occhio destro il reperto oftalmoscopico invece dava, tanto in principio, come anche in seguito, una semplice dilatazione delle vene retiniche, senza edema spiccato della papilla; appena un lieve alone circondava i vasi.

La spiegazione della diversità del reperto, benchè l'esoftalmo sia molto sviluppato anche a destra, anzi quivi si sia più accentuato recentemente, è da vedersi nella probabile compressione che l'arteria oftalmica ha subìto fin da principio al suo punto di origine dalla carotide; o che la lacerazione del vaso sia avvenuta molto vicino all'origine dell'arteria oftalmica, o che in qualche modo il tronco dell'oftalmica prima del suo ingresso nell'orbita abbia subìto stiramenti o deviazioni.

Tanto il reperto oftalmoscopico dell'occhio sinistro, come quello del destro (semplice congestione venosa) sono adunque ben lontani da quello che si ha nella papilla da stasi, che, secondo alcuni osservatori, si presenterebbe in simili casi. A questo proposito anzi è bene il rilevare come per la patogenesi della papilla da stasi, secondo è intesa oggidì, non esistono in questi casi le condizioni. I reperti di stasi papillari nell'esoftalmo pulsante vanno intesi in senso molto lato, perchè al più si dovrebbe parlare di stasi venosa e non di vera papilla da stasi quale si osserva nei tumori endocranici, e che ha un' origine affatto diversa dal semplice rallentamento od arresto della circolazione venosa.

Il secondo fatto importante, la cecità precoce nell'occhio sinistro, mentre l'occhio destro, malgrado sia in pari grado esoftalmico, ha conservato una acutezza visiva molto buona, trova una spiegazione analoga a quella che serve a chiarire la diversità del reperto oftalmoscopico; cioè la esistenza di una compressione diretta sul nervo ottico prima della sua entrata nell'orbita. Il nervo ottico e l'arteria oftalmica di sinistra, che sono tanto vicini tra loro, hanno così subìto fin da principio insieme gli effetti della compressione.

Il tracciato sfigmografico del polso (vedi fig. V, in fondo) ci mostra una debolezza dell'onda sanguigna, caratterizzata dalla brevità della curva ascendente. L'arteria però si svuota lentamente e difatti in corrispondenza dell'apice della curva ascendente si nota un tentativo di *plateau* che è caratteristico nell'arteriosclerosi, e poi una serie di oscillazioni, che sono in rapporto con la diminuita pressione e un certo grado di elasticità dell'arteria radiale.

Abbiamo voluto prendere il tracciato della pulsazione dell'occhio sinistro, e abbiamo visto (vedi fig. VI, in fondo) che essa è sincrona a quella della carotide sinistra.

Prendendo poi il tracciato dell'occhio sinistro (vedi fig. VII e VIII, in fondo) e facendo la compressione sulla carotide sinistra si vedeva la pressione del globo

oculare abbassarsi sensibilmente, e le pulsazioni dapprima evidentissime, cessare completamente.

In questo periodo di tempo l'infermo sente scomparire il soffio, e esercitando una pressione sul globo oculare questo si riduce sensibilmente, mentre il tumoretto pulsante in corrispondenza dell'angolo interno dell'occhio sinistro diminuisce notevolmente. Mantenendo la compressione esatta della carotide comune per qualche tempo, non ricompare nè il soffio nè la pulsazione, il che dimostra che non si ristabilisce il circolo da vie collaterali nel seno venoso sinistro.

Nel tracciato IX (in fondo), vediamo l'occhio destro pulsante. Anche qui portando la compressione sulla carotide comune sinistra si vede subito abbassarsi la pressione, ma la pulsazione sebbene diminuita non cessa completamente, quantunque sia completamente scomparso il rumore di soffio all'interno del cranio. Dopo qualche tempo la pressione si ristabilisce come prima, continua la pulsazione ritmica, sebbene non si avverta nessun soffio intracranico.

Per ispiegare questo fenomeno bisogna ricorrere a due ipotesi:

1° che vi sia anche una rottura della carotide nel seno cavernoso destro;

2° che vi sia una comunicazione molto ampia fra il seno cavernoso di sinistra e quello di destra.

La prima ipotesi dobbiamo subito scartarla perchè la compressione del tronco della carotide comune di destra non influisce menomamente sulla pulsazione dell'occhio destro, nè sul soffio intracranico, e pel fatto che invece la compressione a sinistra diminuisce le pulsazioni e la pressione, e fa scomparire il soffio.

Quindi bisogna ammettere che si sia stabilita una comunicazione tra il seno cavernoso di sinistra e quello di destra attraverso il seno circolare del Ridley (vedi fig. III). Allora anche a destra si verifica l'ostacolo al deflusso venoso, quindi l'esoftalmo e la pulsazione. Quando si comprime la carotide sinistra si toglie la pulsazione della carotide interna corrispondente, e cessa quindi la pulsazione dell'occhio sinistro; ma a destra la carotide interna destra seguita a pulsare, e trasmette quindi al seno cavernoso turgido corrispondente e alle vene dell'orbita rigonfie, i suoi movimenti pulsanti.

Comprimendo le due carotidi (vedi fig. X, in fondo) si ha un'elevazione di pressione, perchè evidentemente si comprimono anche le giugulari, ma le pulsazioni cessano anche a destra quasi completamente.

Mentre durante la compressione della carotide sinistra cessa ogni soffio e ogni pulsazione, appena tolta la compressione le pulsazioni e specialmente il soffio tornano con maggiore intensità, e questo si spiega pensando che durante la compressione avviene uno svuotamento parziale delle vene dell'orbita e del seno cavernoso, per cui quando si ristabilisce la circolazione arteriosa l'onda arteriosa trova maggior spazio per spandersi, quindi i erumori di vortice sono maggiori.

Osservando la fig. II si vede che il nervo che dev'essere colpito di preferenza è l'oculomotore esterno, per la sua posizione nel seno cavernoso, ma nel nostro caso si ha l'atrofia di tutti i muscoli dell'orbita sinistra, e certo non si può stabilire quali sieno stati i muscoli colpiti prima, quali dopo.

Non troviamo nulla a carico degli altri nervi cerebrali. L'infermo dice che è stato sempre un po' duro d'orecchi specialmente a sinistra; la diminuita sensibilità gustativa a sinistra non deve essere messa in rapporto con la presente infermità, mancando assolutamente qualsiasi altra partecipazione di altri nervi del cranio.

Fatti svoltisi ulteriormente.

Dal 30 marzo, epoca in cui l'infermo entrò nella nostra clinica, al 15 aprile le condizioni generali si sono mantenute soddisfacenti; egli è stato sottoposto a una dieta minorativa prevalentemente lattea, ebbe tutti i giorni la somministrazione di 2 grm. di ergotina, e vescica di ghiaccio sul capo. Fu praticata tutti i giorni a ripetuti intervalli di circa 5 minuti la compressione della carotide sinistra. Riguardo ai fenomeni locali si ebbe anzi tutto a notare un grandissimo miglioramento all'occhio sinistro; scomparsa dell'essudato, diminuito sensibilmente l'edema palpebrale; la congiuntiva non presenta più ulcerazioni e si mostra liscia, di colore rosso vivo.

Si notava sempre e in modo più evidente del primo giorno la tumefazione della forma e dimensione di una noce avellana all'angolo interno dell' orbita ove si palpava sempre il battito; anche la ptosi sinistra era diminuita e l'infermo poteva sollevar la palpebra in modo da scoprire tutta la cornea. Il globo oculare era sempre esoftalmico, persisteva la cecità e la chemosi congiuntivale.

Le modificazioni più importanti si sono svolte invece a carico dell'occhio destro, ove persisteva ancora la vista. L'esoftalmo però si era accentuato, come pure l'ectropion e la chemosi. La palpebra superiore era edematosa più della sinistra e si aveva ptosi quasi completa.

Anche qui si palpava il tumoretto pulsante all'angolo interno, l'occhio destro aveva raggiunto le alterazioni che si osservavano da principio all'occhio sinistro sicchè per concludere bisognava dire che l'occhio sinistro era sensibilmente migliorato, e ciò forse specialmente per la disinfezione che si era fatta all'occhio, mentre l'occhio destro era peggiorato per i modificati rapporti di circolazione nel seno cavernoso destro. Si sentiva sempre il soffio endocranico, ma sensibilmente diminuito.

Dal 15 aprile al 15 maggio le condizioni locali e generali dell' infermo sono notevolmente migliorate. Persiste sempre la cecità a sinistra, ma l'edema congiuntivale è sensibilmente diminuito, l'ectropion ridotto, la pulsazione ridotta, il tumoretto all'angolo interno dell'occhio sinistro quasi scomparso. Anche l'occhio destro è molto migliorato; la palpebra superiore si solleva senza sforzo, la chemosi ridotta come pure l'ectropion, l'esoftalmo meno accentuato, il soffio endocranico appena percettibile dall' infermo e all'ascoltazione stetoscopica, il soffio si sente però sempre distinto poggiando lo stetoscopio sul tumoretto all'angolo interno dell'orbita sinistra.

Diagnosi.

Da quanto si è detto fin'ora la diagnosi del nostro caso appare facile e chiara, e noi non esitiamo a dettarla, sicuri che se ci venisse dato di fare l'esame anatomico, ne avremmo la piena conferma : « *Rottura spontanea della carotide interna sinistra nel seno cavernoso corrispondente - Dilatazione del seno circolare del Ridley e del seno cavernoso di destra - Dilatazione delle vene orbitali dei due lati - Esoftalmo pulsante bilaterale - Cecità a sinistra.*

Cura.

Durante questo primo periodo di 15 giorni, come abbiamo già detto, si sono tentate le cure mediche; dieta minorativa, ergotina ber bocca e per iniezioni, vescica di ghiaccio sul capo, si è sempre fatta un'antisepsi rigorosa degli occhi, e si è tentata anche la compressione digitale della carotide primitiva; le cure mediche non sono certo esaurite, e noi potremmo ancora ricorrere a tutti gli altri emostatici al percloruro di ferro alle iniezioni di gelatina, alla elettropuntura, alla compressione dell'occhio.

La compressione diretta sull'occhio fu tentata da Ottingen senza alcun risultato. Un malato di France guarì, ma la diagnosi era incerta. In un caso di Wecker sembra che l'infermo abbia migliorato. Oggi che si conosce esattamente il meccanismo di questo esoftalmo, la compressione dell'occhio dev'essere consigliata con molta prudenza, per evitare delle dolorose complicazioni.

La *galvano-puntura* fu tentata da Bourguet, senza risultato, fu praticata anche senza successo da Pétrequin e anche questo metodo non sarebbe consigliabile.

Le *iniezioni coagulanti:* furono provate le iniezioni di percloruro di ferro, di lattato di ferro e d'ergotina. Nel caso di Bourguet ribelle all'elettro-puntura si ebbe la guarigione con poche iniezioni di percloruro di ferro; anche Desormeaux ebbe un risultato con questo metodo. Brainard di Chicago iniettò il lattato di ferro, ma l'occhio si perforò e si ebbe una viva infiammazione che portò alla scomparsa dei fenomeni d'esoftalmo pulsante. Le iniezioni d'ergotina furono praticate da Ottingen, Saemisch, Langembeck e Schmidt e tutti senza alcun risultato.

La compressione della carotide primitiva è stata provata in 30 casi, sia per mezzo di apparecchi compressivi, sia con la compressione digitale. Questa riesce generalmente più completa e meno dolorosa. Anche nel nostro infermo abbiamo tentato un apparecchio di compressione, ma non siamo riusciti all'intento.

In 19 dei casi sopra citati si dovette ricorrere alla legatura della carotide per insuccesso della compressione digitale. Secondi fece praticare per 48 ore la compressione continua sulla carotide primitiva, poi per parecchi giorni la compressione intermittente e quindi di nuovo la pressione continua per 31 ore, senza ottenere alcun risultato. L'infermo guarì spontaneamente 15 anni dopo.

In altri 6 casi la compressione non dette alcun risultato, e nella letteratura medica questo metodo di cura non conta al suo attivo che quattro guarigioni. Il caso di Scaramuzza in 18 giorni, dopo 7 ore di compressione, quello di Hyort dopo 35 ore di compressione in 5 giorni. Gayet in 2 mesi con sedute di un'ora al giorno, Clarkson dopo qualche settimana; non parla del numero e durata delle sedute. Riassumendo questo metodo ha dato 26 insuccessi e 4 guarigioni, ossia l'86 °/₀ d'insuccesso.

La *legatura dell'arteria oftalmica* sarebbe oggi illogica, quindi non ne ragioniamo neppure.

La legatura della carotide primitiva è stata praticata su 65 malati, e in tre casi fu fatta successivamente la legatura dalle due parti, e si ebbero 8 morti, il che darebbe una mortalità del 12.3 °/₀. Schweinitz nel 1895 dimostrò che dopo il 1880 la mortalità per questa operazione era ridotta a zero. Esaminando gli otto casi seguìti da morte, troviamo che in 3 la morte avvenne per accidenti cerebrali. L'operata di Richet fu colta da emiplegia tre ore dopo l'operazione; quella di Juffreson fu anche colta qualche giorno dopo da afasia e paralisi, e quella di Coggin fu presa da febbre, delirio, e dopo tre giorni emiplegia e morte. In questi tre casi si trattava di forma spontanea in tre donne. Negli altri 5 casi si ha che gli operati di Blessig e Bowman morirono per emorragia nel punto della legatura, quello di Nélaton morì per infezione purulenta, quello di Morton per complicanze intestinali, quello di Nunneley per causa non specificata.

Come si vede gli accidenti cerebrali in seguito ad anemia non sono troppo frequenti, e nei primi casi citati delle tre donne, i fatti cerebrali sopraggiunti si direbbero più in rapporto con embolie che con vere anemie, in due casi infatti i fenomeni cerebrali si verificarono qualche giorno dopo l'allacciatura.

E difatti l'allacciatura della carotide primitiva non deve portare una grande anemia al cervello, perchè in seguito alla rottura della carotide interna nel seno cavernoso si devono essere stabilite delle vie collaterali nell'esagono del Willis per nutrire il cervello, sicchè quando si sopprime il sangue della carotide forata, la circolazione cerebrale non ne deve troppo soffrire.

Evidentemente nel seno cavernoso e lungo la carotide allacciata si formeranno dei coaguli che possono divenire punti di partenza a emboli consecutivi, che determinarono l'insuccesso nei primi tre casi ora citati.

Oggi quindi, con le regole dell'antisepsi, non si deve più temere per l'allacciatura della carotide primitiva, e i casi fortunati incoraggiano questo trattamento.

Non sempre però la legatura porta la guarigione di tutti i fenomeni morbosi. E sui 65 casi operati, noi abbiamo:

Guarigioni complete.	36
Guarigioni parziali	5
Recidive o insuccessi	14
Insuccessi completi	2
Morti	8
	65

La legatura delle due carotidi fu tentata in tre casi. Buck la praticò con due anni di distanza ed ebbe la guarigione. Foote le allacciò con 30 giorni di intervallo, ed ebbe la guarigione un mese dopo la seconda legatura. Le Fort le praticò con 55 giorni d'intervallo, ottenendo la guarigione soltanto dopo un anno.

Si vede dalle cifre sovra esposte che l'allacciatura della carotide primitiva, nei casi di esoftalmo pulsante, generalmente non dà luogo ai fatti cerebrali, che si verificano invece quando si procede all'allacciatura di questo vaso importante per altre cause, in cui si ha circa il 40 per cento di mortalità. Quindi l'allacciatura non presenta una speciale gravità nei casi di rottura della carotide interna.

Nel nostro caso noi abbiamo visto come la compressione della carotide sinistra porti alla cessazione di ogni pulsazione dell'occhio sinistro e di ogni rumore endocranico; rumori e pulsazioni che non ritornano finchè si tiene la carotide accuratamente compressa. Non abbiamo ateromasia, della carotide sinistra che potrebbe farci temere un'emorragia nel punto d'allacciatura; saremo quindi incoraggiati dai successi riportati specialmente in quest'ultimo ventennio a praticare l'allacciatura.

E difatti era nostro divisamento ricorrere alla cura chirurgica; se nonchè avendo osservato dal 15 aprile al 15 maggio un notevole miglioramento dei sintomi tanto da fare sperare se il miglioramento continua in una guarigione spontanea e d'altro lato l'infermo non avendo disturbi tali da indurlo a sopportare un atto operativo, abbiamo sospeso l'intervento pronti però a praticar l'operazione se i sintomi si aggravassero, e in ogni modo seguiremo diligentemente l'evoluzione del morbo, per poterne poi a suo tempo riferire, trattandosi di una affezione rara per se stessa, rarissima nella sua forma spontanea; tanto più eccezionale, trattandosi di un uomo che segna nella letteratura medica l'*unico* caso osservato di tal genere con esoftalmo pulsante spontaneo bilaterale per dilatazione del seno circolare del Ridley.

Genova, 15 maggio 1901.

BIBLIOGRAFIA DEI CASI SPONTANEI DI ESOFTALMO PULSANTE.

1 - 1809. Travers. Med. chir. Trans. 1809. VII, p. 1. Durante la gravidanza. Allacciatura della carotide primitiva. Guarigione.

2 - 1812. Dalrymple. Med. chir. Trans. V. VI, p. 3. Incinta del 2° bambino. Allacciatura della carotide primitiva 3 mesi dopo l'inizio. Guarigione, ma perdita della vista.

3 - 1823. Guthrie. Operat. Surg. of the Eye, 1823. In questo caso l'autopsia dimostrò aneurismi delle arterie oftalmiche.

4 - 1829. Warren. Surgic. observ. on Tumors, 1837. Spontaneamente. Legatura della carotide primitiva. Guarigione dopo 2 mesi.

5 - 1829. Roux. Journ. Hebdom. V, II. Sviluppo graduale. Allacciatura della carotide primitiva, senza modificazione dei sintomi.

6 - 1835. Baron. Bull. de la Soc. Anat. 1835. Mancano i commemorativi. L'autopsia dimostrò la rottura della carotide interna nel seno cavernoso.

7 - 1835. Gendrin. Leçons sur les mal. du coeur. VI, p. 240. Durante una malattia di cuore. Digitale. Morte. Autopsia. Lesione della carotide nel seno cavernoso.
8 - 1839. Jobert. Mém. de l'Acad. de Méd. V, IX. Esoftalmo improvviso senza dolore. Sanguisugio, pomate, poi allacciatura. Guarigione, però con ulcerazione e atrofia dell'occhio.
9 - 1841. Dudley. Amer. J. of Med. Sc. 1843. Dolori intracranici; dopo 2 anni, esoftalmo. Legatura della carotide primitiva. Guarigione completa.
10 - 1844. Herpin. Gaz. des Hôp., 1852. Dolori intermittenti nell'occhio, poi esoftalmo pulsante. Legatura della carotide primitiva. Guarigione.
11 - 1851. Walton. Med. Times and Gaz., 1854. Bambina di 4 mesi. Esoftalmo dopo un mese. Legatura della carotide primitiva. Guarigione.
12 - 1853. Aubry. Gaz. des Hôpit., 1864. Spontaneamente con sintomi gravi. Nessuna cura. Morte in 8 giorni. All'autopsia sembra non si riscontrasse rottura della carotide interna, ma dilatazione del seno cavernosoe delle vene oculari.
13 - 1854. Critchet. Med. Tim. a. Gaz. 1854. Esoftalmo spontaneo. Legatura della carotide primitiva. Miglioramento, ma poi suppurazione e morte.
14 - 1855. Hussey. Opht. hosp. rep. 1859-60. Dolori, esoftalmo, soffi, ecc. Nessuna cura. Morte dopo 38 mesi.
15 - 1856. Nunneley. Med. chir. Trans. V. XLII. Gonfiore palpebrale, poi esoftalmo. Legatura della carotide primitiva; recidiva dopo 3 mesi. Guarigione dopo un anno.
16 - 1856. Gioppi. Padova, Annali d'oculist., 1858. V. XL. Durante il parto. Compressione digitale. Miglioramento, poi recidiva.
17 - 1858. Scaramuzza. Verona, Arch. gen. di Med., 1858. V. XII. Durante una forte febbre. Compressione 7 ore in 18 giorni. Guarigione.
18 - 1858. Nunneley. Med. chir. Trans. V. XLII. Nello sforzo di togliersi una scarpa. Legatura della carotide primitiva. Miglioramento, poi morte dopo 16 giorni per emorragia del punto allacciato. Autopsia: carotide interna dilatata e rotta, forse nel seno cavernoso, ma non chiara.
19 - 1858. Carron du Villars. Ann. d'ocul., 1858. Sforzi del parto 5 anni prima. Aneurisma anche della femorale. Morte quasi istantanea.
20 - 1859. Nunneley. Chir. Trans. V, XLII. Madre di 6 figli, incinta a termine. Esoftalmo 15 giorni dopo il parto. Legatura. Guarigione. Morte dopo 5 anni. Autopsia. Aneurisma dell'arteria oftalmica, prima di entrare nell'orbita, grande come una nocciuola, comprimente la vena oftalmica.
21 - 1860. Syme. Obs. on clin. Surg., p. 161. Esoftalmo, dolori, ecc. Legatura della carotide primitiva. Guarigione in un mese.
22 - 1861. Bowman. Med. Tim. a. Gaz., 1860. Incinta di 6 mesi. Lavando. Prima compressione digitale, poi legatura. Guarigione.
23 - 1861. Clarkson. Americ. J. of med. Sc., 1866. I sintomi appariscono a intervalli. Ghiaccio e digitale. Guarigione.
24 - 1863. Nunneley. Med. ch. Trans. XLVIII, p. 20 e 37. Inizio spontaneo 4 mesi prima. Legatura. Miglioramento, poi morte 18 mesi dopo. Autopsia. Tumore nel seno cavernoso. Altri tumori nel cervello e nel mediastino.
25 - 1864. Nunneley. Ibidem. Alzandosi sente qualcosa di singolare nel capo. Nessun trattamento. Peggioramento.
26 - 1865. Morton. Amer. J. of. med. Sc. XLIX. Incinta di 2 mesi. Compressione, poi legatura. Miglioramento, poi guarigione.
27 - 1865. Hansen Sattler Handb. d. Ges. Aug. VIII, p. 842. Lentamente *all'angolo esterno* dell'orbita, tumoretto pulsante, poi i soliti sintomi. Estirpazione dell'angioma cavernoso. Guarigione.
28 - 1866. Ottingen. St.-Petersburger med. Zeisch., V, XI. Dolori. Rumore. Cecità destra. Sanguisughe. Compressione. Peggioramento. Morte dopo 2 anni. L'autopsia, senza dirlo, fa intendere chiaramente che si tratta di rottura della carotide interna nel seno cavernoso.
29 - 1868. Richet. Ann. d'oculist., 1869. V, LXI. Spontaneamente. Legatura della carotide primitiva. Tre ore dopo, emiplegia destra. Morte in 42 ore. L'autopsia fa sospettare si trattasse di rottura della carotide interna nel seno cavernoso.
30 - 1869. Morton. Amer. J. of med. Sc., 1870. Esoftalmo per 5 anni. Non si osa la legatura. Peggioramento.
31 - 1869. Morton. Ibidem. Sembra si tratti di un angioma intraorbitale.
32 - 1869. Galegowski. Trait. des mal. des yeux, 1872. Esoftalmo bilaterale. Non parla della cura, nè dell'esito.
33 - 1871. Schmid. Ann. d'ocul., 1872, p. 245. Emorragia buccale. Sincope e dopo 6 mesi esoftalmo. Legatura della carotide primitiva. Miglioramento, ma non guarigione completa.

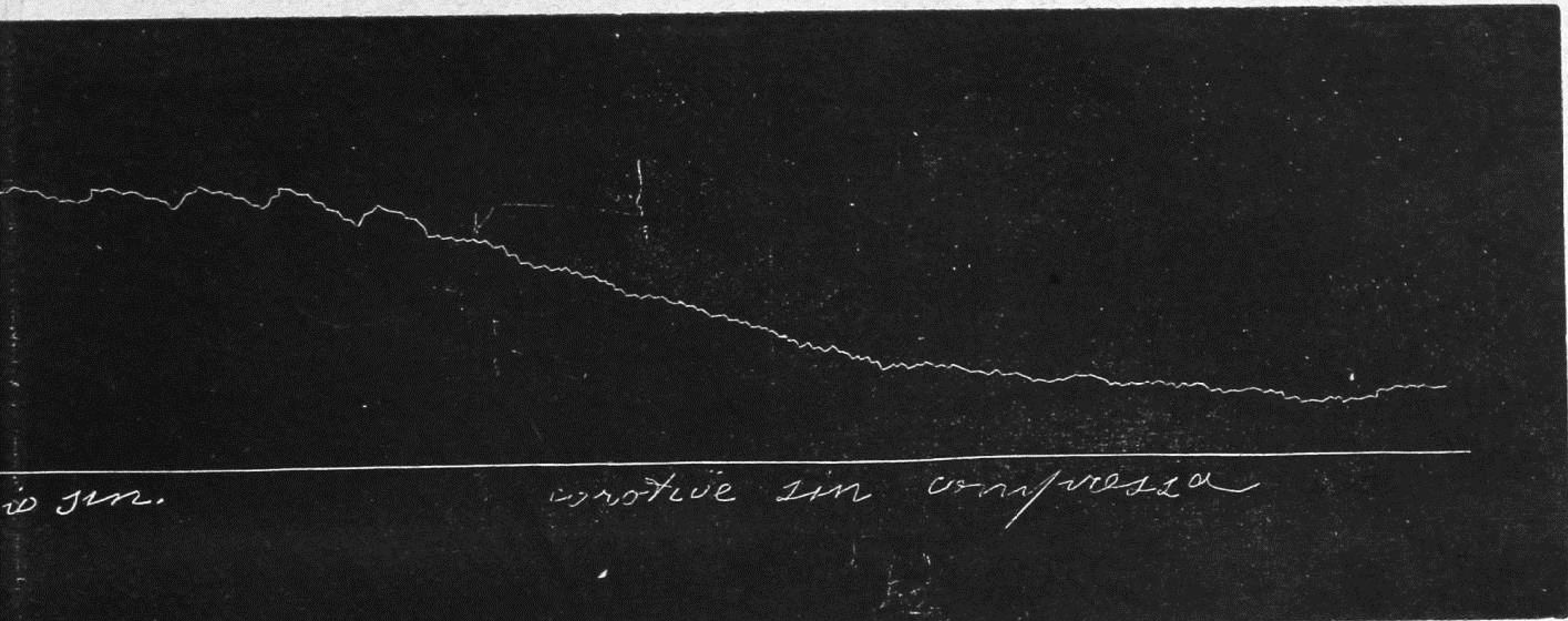
34 - 1872. JULLIARD. Note sur un aneur. intraorb., 1873. Dolore improvviso nell'orbita. Cecità. Sincope, poi esoftalmo. Digitale. Ghiaccio. Rottura dell'occhio. Sfacelo. Guarigione consecutiva dopo 8 mesi.
35 - 1872. FROTHINGHAM. Amer. J. of med. Sc., LXIII. Si trattava di un angioma orbitario, che guarì dopo l'estirpazione, essendo riuscite inutili la compressione e la legatura della carotide.
36 - 1874. MORTON. Ibidem. LXXI. p. 339. Dolore, soffio, ecc. Legatura. L'indomani dolore vivo al ventre. Morte. Autopsia. Satler ammette la rottura della carotide nel seno.
37 - 1876. WILLIAMS. Congr. of Philadelphia. Accentuazione graduale dei sintomi. Nessuna cura. Miglioramento.
38 - 1877. ROTHMUND. Brit. klin. Mon. f. Augenh., XXII. Due mesi prima del parto. Compressione digitale. Nessun risultato. Peggioramento, poi infiammazione e atrofia dell'occhio. Infine, guarigione.
39 - 1879. JEAFFRESON. Lancet, 1879. V, I. Da cinque settimane dolori dietro l'occhio, poi i soliti sintomi. Legatura della carotide primitiva. Dopo qualche giorno, afasia, paralisi e morte.
40 - 1882. COGGIN. Arch. für Augenh. XIV, 1884. Forma spontanea, datante da 10 anni. La compressione non dà alcun risultato. Legatura. L'indomani delirio e febbre. Tre giorni dopo emiplegia a destra. Morte in quarta giornata. Autopsia. Dilatazione senza rottura della carotide interna nel seno cavernoso.
41 - 1901. MARIANI. Policlinico, 1901, mese di maggio. Forma spontanea per lo sforzo della defecazione.

In tutti i casi sopra accennati si sono avuti i sintomi comuni dell'esoftalmo pulsante quindi, essendo press'a poco uguali, li abbiamo omessi per brevità.

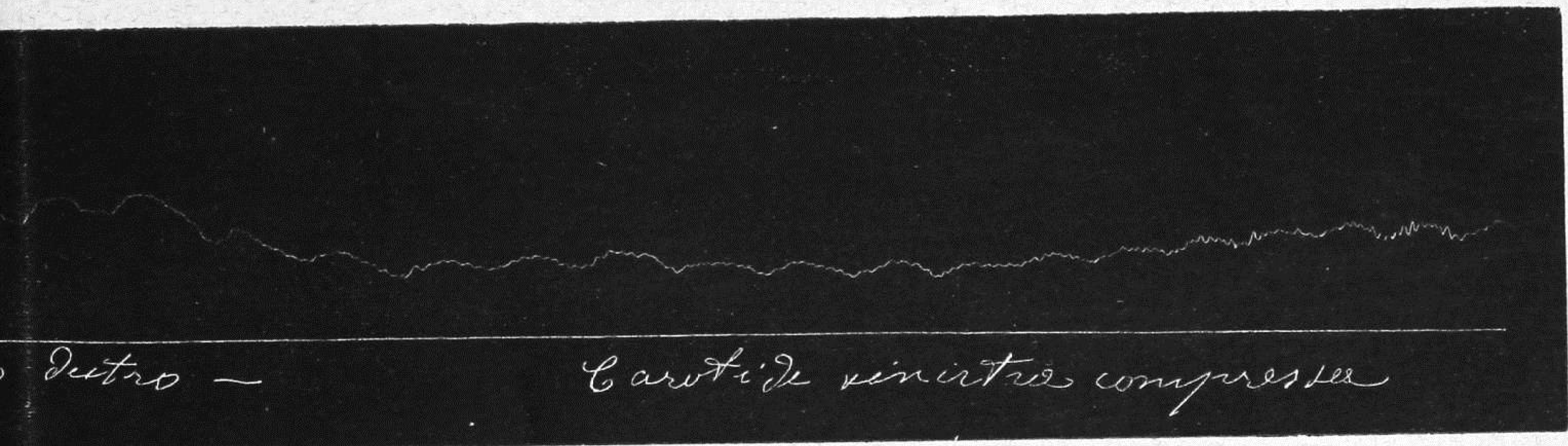
BIBLIOGRAFIA DEI CASI TRAUMATICI DI ESOFTALMO PULSANTE.

42 - 1830. WAREN. Surg. Observ. on Tum. 1837. Caduta per le scale. Legatura della carotide primitiva. Stato stazionario.
43 - 1832. ROSAS. Hand. des Ther. u. prakt. Aug. V, II. Colpo sulla regione orbitale. Sanguisugio. Ghiaccio. Miglioramento.
44 - 1834. SCOTT (Busk). Med. Chir. Trans. XXII. Caduta con contusione alla faccia. Legatura. Guarigione.
45 - 1835. BUSK. Ibidem. Colpo sul lato destro del capo. Legatura. Guarigione completa.
46 - 1836. GERVASI (Sattler). Hand. d. Ges. Aug. V, VI. Colpo dietro il capo. Emorragie dall'orecchio, naso, bocca. Legatura. Stazionario.
47 - 1839. VELPEAU. Bull. de Thèr., XVII. Pugno sulla nuca. Legatura. L'esoftalmo ricompare dopo 3 mesi dall'altro lato.
48 - 1845. PETREQUIN. Gaz. Méd. 1846. Caduta sulla fronte. Elettropuntura poi legatura. Morte dopo 14 giorni.
49 - 1851. BRAINARD. Lancet, 1853. Calcio di cavallo sulla mascella. Legatura. Guarigione per un anno. Poi di nuovo esoftalmo. Iniezione di 4 gm. di lattato di ferro. Infiammazione e perforazione dell'occhio. Guarigione dopo 5 mesi.
50 - 1851. LENOIR. Boll. Soc. Chir., V, II. Caduta per le scale. Legatura, Dopo un mese aumentano i sintomi e morte.
51 - 1852. NUNNELEY. Med. Chir. Trans., V, XLII. Pugno sull'occhio. Legatura della carotide. Guarigione dopo qualche mese.
52 - 1853. FRANCE. Guy's Hosp. Rep., 1853, p. 58. Punta di paracqua nell'orbita. Scarificazioni. Compressione sull'occhio. Miglioramento.
53 - 1854. CURLING. Med. Chir. Trans. XXXVII. Caduta dall'alto. Frattura della base del cranio. Legatura. Guarigione.
54 - 1854. VON BUREN. N. York J. of Med., 1857. Caduta. Emiplegia facciale. Legatura della carotide. Guarigione dopo un mese.
55 - 1854. BOURGUET. Gaz. méd. de Paris, 1855. Caduta dal 2° piano 6 mesi prima. Elettropuntura. Iniezioni di percloruro di ferro. Miglioramento.
56 - 1855. NÉLATON. Henry thès. inaug., Paris, 1856. Punta di paracqua nell'orbita. Tentativi di compressione. Morte per epistassi.
57 - 1857. GORDON BUK. N. York Med. J., 1869. Un mese prima caduta dall'alto sui piedi. Legatura della 2 carotidi in 2 anni. Guarigione.
58 - 1857. HALSTEAD. Ibidem, 1869. Caduta. Legatura della carotide. Guarigione in 6 settimane.
59. - 1858. HIRSCHFELD. Comp. rend. Soc. Biol., 1858, V, V. Caduta dalla vettura. Vescicante sulla tempia. Eresipela. Coma. Morte.

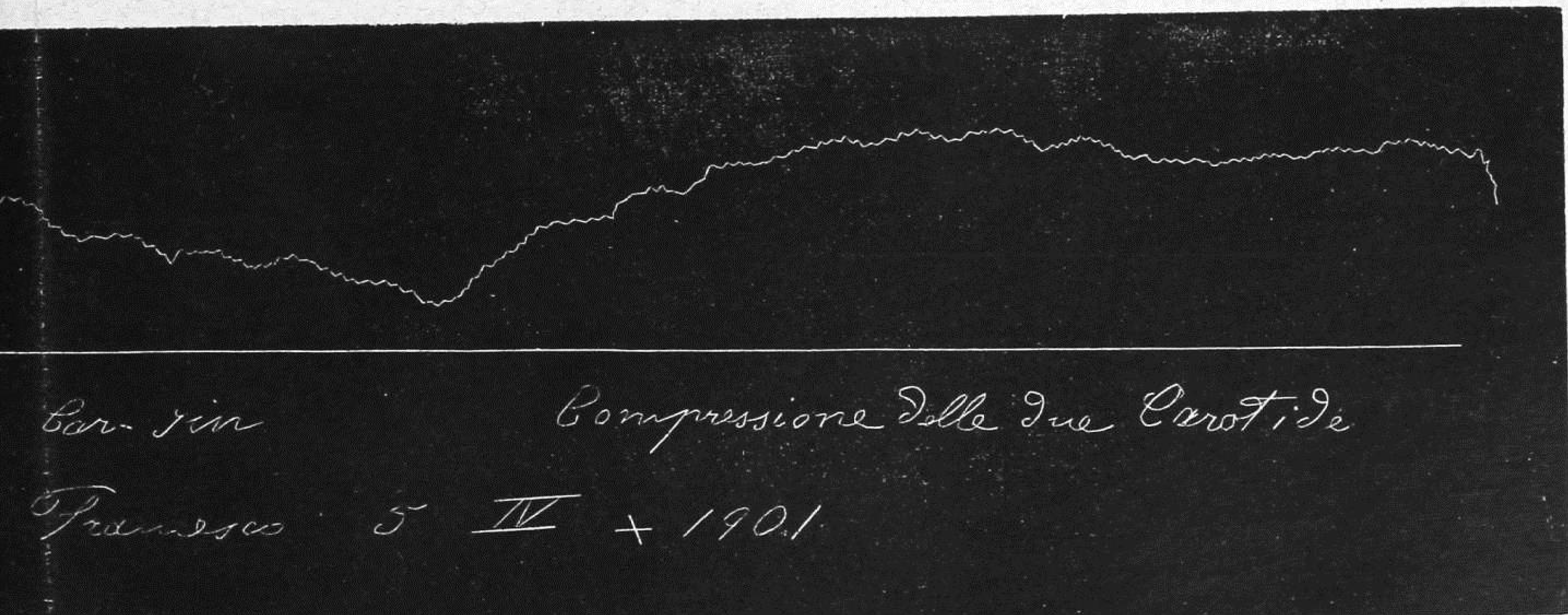
60 - 1858. BOWMAN. Opht. Hosp. Rep., aprile 1859. Pugno sulla tempia. Legatura. Emorragia nel punto legato. Morte.
61 - 1859. CORNER. Trans. of Hunter. Soc., 1874. Caduta battendo sul capo. Legatura. Guarigione.
62 - 1860. PASSAVANT. Wecker Mal. des yeux, V, I. Infissione di un ago da ricamo nell'occhio. Tentativo di legatura dell'oftalmica. Nessun risultato.
63 - 1861. HART. Lancet, 1862, maggio. Sei mesi prima punta di paracqua. Compressione. Miglioramento. Legatura. Guarigione.
64 - 1862. GREIG. Edinb. Med. J., 1862. Caduta battendo il capo. Legatura della carotide. Guarigione completa.
65 - 1863. HOLMES. Amer. J. of. med. Sc. 1864. Colpo di fucile con penetrazione di 2 pallini. Ergotina. Guarigione in pochi mesi.
66 - 1863. LEGOUEST. Mém. de l'Ac. de méd., V, XXVII. Caduta sul capo. Compressione. Insuccesso. Legatura. Guarigione.
67 - 1863. NUNNELEY. Med. chir. Trans., V, XLVIII. Caduta da cavallo. Digitale. Ghiaccio. Insuccesso. Legatura. Guarigione.
68 - 1864. VROSINSKI. Annales d'oculist., 1865. Colpo sulla tempia. Compressione. Insuccesso. Legatura. Guarigione.
69 - 1865. NÉLATON. Délens Théx inaug., Paris, 1870. Caduta dalla vettura. Compressione. Insuccesso. Legatura. Morte per infezione della ferita.
70 - 1865. ERICHSEN. Scien. and Art of. Syrg., V, II. Caduta sul capo. Nessuna cura. Miglioramento dopo 14 mesi.
71 - 1866. DESORMEAUX. Laburthe Thèse inaug., Paris, 1867. Compressione del cranio sotto una cassa. Percloruro di ferro. Guarigione.
72 - 1866. COLLARD. Gaz. Méd., 1867. Caduta sull'occipite. Ghiaccio e purgante. Guarigione.
73 - 1867. J. LAURENCE. Brit. Med. J., 1867. Cadute multiple durante l'ubbriachezza. Compressione. Legatura. Guarigione.
74 - 1867. BELL. Edinb. med. J., 1867. Rovesciato da un omnibus. Legatura. Guarigione.
75 - 1867. FOOTE. N. York med. Record, 1868, V, III. Sei mesi prima colpo sul vertice del cranio. Legatura delle due carotidi con 30 giorni d'intervallo. Guarigione.
76 - 1868. WECKER. Ann. d'oculist., 1869. Caduta da 4 metri. Ghiaccio. Compressione. Miglioramento leggero.
77 - 1869. SOCIN. Klin. Monat. für Augenh., 1870. Calcio di cavallo. Ergotina. Legatura. Migiioramento.
78 - 1869. MORTON. Amer. J. of. Med. Sc., 1870. Colpo suil'occhio. Enucleazione con grave emorragia. Non migliora.
79 - 1869. MORTON. Ibid. Caduta sul capo. Compressione digitale, *veratrum viridum*. Stazionario.
80 - 1869. LAWSON. British Med. J., 1869. Penetrazione di un bastone nell'orbita. La compressione digitale provoca delle sincopi.
81 - 1870. HUTCHINSON. Opht. Hosp. Rep., V, VIII. Caduta sul capo. Nessuna cura. Morte con emiplegia e afasia.
82 - 1871. GALEZOWSKI. Gaz. des Hôp., 1871. Caduta sull'orlo orbitario. Compressione digitale. Miglioramento.
83 - 1873. HIPPEL. Graefe's Arch. f. Opht., V, XX. Caduta da cavallo battendo il capo. Compressione. Legatura. Miglioramento.
84 - 1873. OTTINGEN. Klin. Monat. f. Aug. Caduta per le scale. Ergotina. Legatura. Guarigione. Morte dopo due anni.
85 - 1874. NIEDEN. Ibid., 1875. Un blocco di carbone cade sul capo. Compressione. Legatura. Guarigione.
86 - 1874. GILLES (Sattler). Hand. d. Ges. Aug., V, VI. Bastonata sull'orbita. Segale cornuta. Miglioramento.
87 - 1874. SAEMISCH. Ibid. Colpo sull'occhio. Compressione poi ergotina. Nessun miglioramento.
88 - 1874. LANSDOWN. Brit. med. J., 1875. Esplosione di una bottiglia d'acqua di seltz. Compressione. Legatura. Guarigione.
89 - 1874. RIVINGTON. Med. Chir. Trans., 1876. Colpito dal marciapiedi d'una locomotiva in marcia. Compressione. Legatura. Miglioramento.
90 - 1875. GRUNING. Arch. f. Aug. und. Ohr., V, V. Caduta per le scale. Compressione. Legatura. Guarigione.
91 - 1876. BLESSIG (Sattler). Handb. d. Ges. Aug., V, V. Caduta sul capo. Legatura. Morte dopo 12 giorni per emorragia.
92 - 1877. HJORT. Ibid. Colpo sul capo. Ghiaccio. Digitale senza risultato. Legatura. Guarigione.



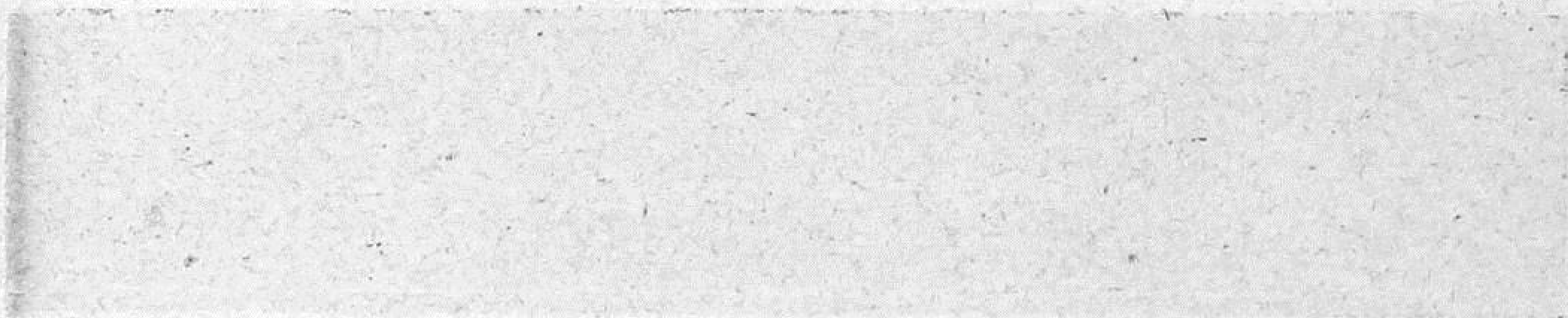
hio sinistro. Comprimendo la carotide sinistra, la pressione si abbassa e la pulsazione scompare.



Compressione della carotide sinistra, la pressione si abbassa, ma la pulsazione dell'occhio non scomparisce.



destro. Si comprime la carotide sinistra, la pressione si abbassa ma la pulsazione continua ancora.
nporaneamente anche la carotide destra, la pressione si innalza, la pulsazione cessa.







94 - 1877. ROTHMUND. Ibid. Caduto. Compressione digitale. Nessun risultato.
95 - 1877. WILLIAMS. Schmidt Jahrb., 1880. Cornata all'angolo interno dell'orbita. Enucleazione dell'occhio.
96 - 1878. CZERNY. Sattler loco cit. Colpo contro una porta. Compressione. Legatura. Guarigione.
97 - 1878. WALKER. Essays on Ophtalm., p. 101. Pugno sull'orecchio. Legatura. Guarigione.
98 - 1878. NIEDEN. Archiv f. Augen., V, VIII. Colpo sul capo. Compressione. Legatura. Guarigione.
99 - 1878. NIEDEN. Ibid. Colpo violento sul capo. Compressione. Legatura. Grande miglioramento.
100 - 1878. SCHLAEFKE. Arch. f. Opthalm., V, XXV. Colpo d'arma da fuoco nella bocca. Legatura. Morte dopo 3 mesi.
101 - 1879. HJORT. Klem Schmidt Jahrbuch, 1880. Colpo sul capo. Compressione. Miglioramento.
102 - 1880. LANGEMBECK. Centralbl. f. prakt. Aug., 1880. Due colpi sul medesimo punto presso l'occhio. Legatura. Miglioramento.
103 - 1880. SCHMIDT. Klin. Mon. f. Aug., 1880. Caduta sul capo. Ghiaccio. Ergotina. Nessun risultato.
104 - 1880. KNAPP. Arch. f. Aug,, 1884. Bastonata sulla tempia. Legatura, poi enucleazione. Guarigione.
105 - 1881. LLOYD. Lancet, 1882. Incinta, rovesciata da una vettura. Legatura. Guarigione.
106 - 1881. SECONDI. Annali Oftalm., anno X, fasc. 3. Caduta. Compressione, leggero miglioramento. Guarigione spontanea dopo 14 anni.
107 - 1882. WEIS. Revue de Méd. de l'Est, 1882, V, XIV. Caduta dalla vettura. Legatura. Guarigione.
108 - 1882. GLASCOTT. Centralbl. f. prakt. Aug., 1887. Caduta da 4 metri. Compressione. Guarigione.
109 - 1882. GAYET. Annales d'ocul., 1883. Colpo sulla guancia destra. Compressione. Guarigione dopo un anno.
110 - 1884. RUBEL. Centralbl. f. p. Aug., VIII. Colpo sulla tempia. Nessun trattamento. Morto per incidente.
111 - 1886. SICK. Hayem. Revue des Soc. méd., XXIX. Caduta sul capo. Legatura. Guarigione.
112 - 1866. SILCOCK. Lancet, 1886. Colpo di fucile. HULKE propone l'elettrolisi, ma i membri dell'*Ophtalmical Society* la sconsigliano.
113 - 1888. LE FORT. Revue de Chir., 1890. Calcio di cavallo. Legatura. Guarigione.
114 - 1891. ISRAEL. Berl. med. Gesel.
115 - 1895. STUELP. Arch. f. Augenh., XXXI, I. Frattura della base del cranio. Papilla da stasi. Morte.
116 - 1895. SCHWEINITZ, Intern. Med. Mas., 1895, febbr.
117 - 1896. SILEX. Deut. Med. Wochenschr., p. 23. Malgrado la legatura si ebbe recidiva.
118 - 1898. FRANCKE (monografia). Caso traumatico. Legatura. Guarigione.
119 - 1899. KOOGKER e MULDER. Zeitschr. klin. Med., 36 Bd. L'esoftalmo ricompariva a destra quando si voltava l'occhio in basso. Atrofia dei nervi ottici.

II.

Ospedale Militare di Roma
Direttore Tenente Colonnello Medico FERRERO DI CAVALLERLEONE

Sulla meningite cerebro-spinale epidemica

NOTE CLINICHE, BATTERIOLOGICHE ED ISTOLOGICHE

del Dott. G. B. MARIOTTI-BIANCHI, Tenente Medico.

Gli studi sulla meningite cerebro-spinale epidemica sono andati in questi ultimi anni notevolmente aumentando di numero e d'importanza, sia per le ricerche batteriologiche, sia per l'aggiunta di nuovi ed interessanti dati sintomalogici a quelli esistenti. Pur nondimeno le questioni che si connettono a questa malattia sono ancora numerose, e le difficoltà diagnostiche, almeno in alcuni casi, non indifferenti. Non si è ancora affatto d'accordo sull'agente batterico di questa forma morbosa, ed anzi mentre parecchi anni or sono le discussioni erano limitate a pochi scienziati, oggi si son accentuate, e non è possibile ancora dire come e quando saranno risolte le controversie. La puntura lombare che pareva dovesse risolvere la questione, non è giunta ancora a tanto, e solo ci ha permesso in molti casi difficili un'esattezza di diagnosi veramente insperata. Ma quanto al risolvere ogni contesa sull'agente specifico della malattia, ne siamo ancora lontani, come risulta per esempio da due recenti pubblicazioni, una del Righi, ed una del Comba.

È strano inoltre che sull'argomento esistano scarsissime ricerche istologiche, mentre sembrerebbe non privo d'interesse lo studio delle alterazioni minute dei centri nervosi in una malattia che li interessa sì strettamente. Le ricerche da questo punto di vista sono poche e in gran parte frammentarie, riuscendo oltremodo difficile formarsi un concetto delle lesioni microscopiche prodotte dalla malattia.

Per questo complesso di considerazioni ho creduto non privo di interesse il rendere noti sei casi di meningite cerebro-spinale osservati nei primi mesi del 1899 nella guarnigione di Roma; di essi ho cercato di studiare l'andamento clinico, l'agente etiologico e le alterazioni istologiche, tentandone uno studio completo. Il materiale mi fu fornito dal locale Ospedale militare, ed a questo proposito compio un dovere di gratitudine, porgendo le grazie più vive al direttore dell'ospedale stesso, il tenente colonnello Ferrero di Cavallerleone, il quale mi permise di studiare i casi, e mi fu largo di consigli e di aiuto in tutta la serie delle mie ricerche.

Nella medicina militare la meningite cerebro-spinale epidemica occupa un posto notevolissimo, ed anzi lo studio di questa malattia dovrebbe farsi meglio nel soldato che non nella popolazione civile. Infatti la ricerca dei momenti etio-

logici e patogenetici dovrebbe esser facilitata dal fatto della vita in comune, nei medesimi ambienti, collo stesso genere di alimentazione, collo stesso tenore di vita, le stesse fatiche, gli stessi agenti occasionali, quali il freddo, il caldo, l'essere esposti all'umidità, alla pioggia, insomma tutti quegli elementi favorenti lo sviluppo delle malattie infettive e che sono per così dire inerenti alla vita del soldato. Non è quindi a meravigliarsi che specialmente nel periodo in cui a questi elementi si attribuiva un valore patogenetico assoluto, le epidemie di meningite nei soldati siano state studiate con grande accuratezza. Disgraziatamente, per l'epoca in cui furono fatte, queste ricerche restano solo come studi epidemiologici empirici, non potendovi essere nulla di tutto ciò che riguarda la vera etiologia.

Lasciando a parte la *febris quaedam continua epidemica* del Sydenham in cui alcuni hanno voluto ravvisare la meningite, pare che la prima epidemia scoppiata in Europa si verificasse nel 1805. Da allora le epidemie si sono succedute in gran numero, trapiantandosi da un luogo ad un altro, ed invadendo quasi tutti gli Stati europei. Il maggior contingente veniva dato d'ordinario dai soldati, tra cui si ebbero delle epidemie gravissime. Si è anche osservato un fatto curioso che cioè dei reggimenti si sono portati seco la malattia col cambiare di guarnigione. Si è notato il sopravvenire della malattia in persone che curavano dei meningitici. Tutto ciò fece ammettere ad alcuni non solo l'epidemicità, ma anche la contagiosità del morbo.

Nel principio del 1899 si è verificata in Roma una piccola epidemia di meningite cerebro-spinale, della quale sei casi ho potuto studiare nei militari. Altri tre casi si sono osservati nella Clinica medica, dei quali ha reso conto in una sua nota il dott. Galli, capitano medico (1).

A questi si devono aggiungere parecchi casi osservati nella Clinica pediatrica, e forse molti altri di cui mi è impossibile aver notizia, perchè curati o negli ospedali civili o nelle famiglie. Come si vede, è un totale abbastanza numeroso di casi e tale da permettermi di usare il termine di piccola epidemia. Dei 6 casi osservati nella guarnigione, 4 appartennero ad un solo reggimento, il 5° bersaglieri, e si svilupparono tutti in un periodo breve di tempo, essendo il primo entrato all'ospedale il 31 dicembre 1898, e l'ultimo il 17 gennaio 1899. È da notare che questi 4 casi appartenevano a compagnie diverse, ed acquartierate in camerate lontane una dall'altra. Gli altri due casi appartengono uno al 1° reggimento granatieri, l'altro alla 9ª brigata di artiglieria da fortezza, i quali corpi erano acquartierati nella medesima caserma. Trattasi dunque di limitatissime epidemie di quartiere, le quali facevano parte di un'epidemia più generale, quantunque modesta, estesa a tutta la città. Tutti gli altri corpi della guarnigione restarono immuni.

È però da osservare che le caserme suddette si trovano in due fra i quartieri più popolari della città, nei quali l'agglomeramento della popolazione è maggiore e le regole igieniche sono, per conseguenza, meno curate. Tutte le

(1) *Giornale medico del R. Esercito*, 1899.

altre caserme o sono eccentriche, quasi isolate dalla città, o si trovano in mezzo a quartieri centrali, meglio curati, e abitati in gran parte da persone agiate e di una certa cultura.

Dei 6 casi osservati, 5 erano di meningite cerebro-spinale genuina, e di essi 4 morirono, uno guarì perfettamente; un altro caso (il 5°) presentò un'infezione mista, cerebro-spinale e tubercolare insieme, come fu rilevato al tavolo anatomico, e in vita dall'esame del liquido cefalo-rachidiano ricavato colla puntura lombare.

A parte questo caso di infezione mista, tutti gli altri casi erano di meningite cerebro-spinale tipica. Il quadro morboso fu vario nel modo di manifestarsi e di decorrere, tanto da darci una sintomatologia abbastanza multiforme.

Quello che più si mostrò dissimile nei vari casi fu la durata della malattia, che va da due giorni nel caso III, a un mese nel caso IV. Ora se poniamo mente all'andamento speciale che in alcuni casi può assumere la malattia, dovremo concludere che la diagnosi può essere molto difficile, e talvolta le simiglianze con altre forme morbose possono trarre in inganno anche osservatori provetti.

Ricorderò a questo proposito un caso da me osservato, e che per qualche giorno fece stare molto perplessi me ed un distinto medico civile, per timore che fosse insorta una vera meningite.

Trattavasi di un soldato del 59° fanteria, che durante una marcia fu preso da colpo di calore e cadde a terra in preda a convulsioni. Accorso immediatamente, trovai il caso estremamente grave, e dopo aver ricorso a quei rimedi d'urgenza che erano possibili nel caso speciale, trasportai in vettura il malato all'ospedale civile di Gualdo Tadino. Quivi il malato entrò con febbre discretamente alta, sopore, ma dopo tre o quattro giorni tutti i sintomi erano scomparsi; mantenutosi per 2 giorni apiretico, ecco ad un tratto scoppiare di nuovo febbre elevata (fra 39° e 40°), iniziatasi con brivido, e alla quale si aggiunse cefalea intensa, specie all'occipite, arti leggermente contratti, stria meningitica manifesta, riso sardonico, sopore, aumento dei riflessi rotulei. Questi fenomeni erano tali da giustificare pienamente il sospetto di una meningite purulenta, non essendo rari i casi osservati di meningite cerebro-spinale sopravvenuta dopo un colpo di calore. Mancava tuttavia la rigidità della nuca, i fenomeni oculari, il segno di Kernig. Il secondo giorno i fenomeni persistevano, e i nostri sospetti si aggravarono; ma fortunatamente il terzo giorno si notò un certo miglioramento e l'ammalato guarì completamente nello spazio di pochi giorni.

Ho riferito questo caso perchè dimostra come molte volte si abbiano dei quadri che simulano abbastanza bene quello di una meningite, come d'altra parte questa può decorrere in modo da ricordare piuttosto altre malattie. In tutti questi casi la necessità di una diagnosi esatta si impone, perchè varia è la prognosi, per esempio, tra un tifo con fenomeni meningei e la meningite.

Nell'esaminare i sintomi nervosi presentati dal malato, il primo quesito che si impone al medico, è se si tratti di meningite o di sintomi meningitiformi, di meningismo. La questione della natura della meningite viene in seguito, e in molti casi non è punto facile a risolvere. Le malattie che più facilmente pos-

sono dare fenomeni meningei sono varie. Ho già ricordato il caso in cui ad un colpo di calore seguirono fatti di meningismo imponenti.

Nel tifo il meningismo è frequente, e così pure nella polmonite specialmente nei bambini, in cui si hanno talora dei quadri meningei evidenti. Ed è curioso il fatto che appunto nelle polmoniti la meningite vera decorre invece spesso in modo affatto latente (FIRCKET), o non adeguato alla gravità delle lesioni (BOZZOLO). Ora è appunto in tutti questi casi che occorre un giusto apprezzamento di tutti i sintomi, per poter venire alla esatta diagnosi.

Nei casi che ho riferito, compreso il caso V, in cui l'inizio fu evidentemente legato all'infezione cerebro-spinale e non alla tubercolare, in tutti i miei casi, dico, la malattia è insorta senza prodromi, bruscamente con forte brivido. Questo carattere che utilizzeremo più tardi come mezzo di diagnosi tra le varie forme di meningite, non serve per distinguerle dal meningismo. Il caso che ho riferito più sopra, di irritazione meningea in seguito ad insolazione, prova che l'inizio brusco, con febbre elevata e forte brivido, può osservarsi anche dove vera meningite non c'è. Non serve poi evidentemente questo carattere in quelle forme in cui già per la malattia principale sono in atto delle notevoli piressie. La febbre stessa nella meningite cerebro spinale non ha un andamento caratteristico da potervisi basare. Nel nostro caso I la temperatura andò soggetta a grandi sbalzi irregolari, mentre nel caso IV ebbe un andamento molto più uniforme, e la tabella termografica potrebbe dare l'idea di una febbre tifoide. Il caso I anzi per la temperatura e per le migliorie osservatesi poteva rientrare tra le forme intermittenti della meningite epidemica.

Un insieme di sintomi importantissimi per la diagnosi, è costituito dai sintomi oculari. Lasciando da parte quelli del fondo dell'occhio, molto incostanti, e che del resto non è facile rilevare, per le condizioni dell'infermo, ha una grande importanza una triade sintomatologica costituta dall'ineguaglianza pupillare, lo strabismo, il nistagmo.

Dalle storie cliniche dei sei casi e da quelle di tre casi di meningite tubercolare genuina che ho potuto studiare nell'anno decorso, mi è risultato che è molto raro che manchino tutti e tre i sintomi suddetti per tutta la durata della malattia. Su nove casi complessivamente, in uno mancarono (caso III), ma ciò si spiega per la rapidità fulminea con cui avvenne la morte; ed in un altro pure mancarono completamente (caso IV), quantunque per gli altri sintomi la diagnosi di meningite s'imponesse.

È bene tuttavia notare che in questo caso si ebbe decorso molto mite e guarigione senza alcun postumo, il che porta ad ammettere poca intensità nel processo infiammatorio, e poca diffusione del medesimo specialmente verso la base. Negli altri 7 casi i fenomeni oculari non mancarono mai; talora la triade era completa, altre volte si aveva uno o due degli elementi, mancando l'altro. I fenomeni oculari compaiono in genere abbastanza presto, specialmente nella meningite cerebro-spinale; talora già al secondo giorno possono osservarsi, mentre altre volte sopravvengono più tardi. *A priori* parrebbe che essi dovessero essere più frequenti nella meningite tubercolare, trattandosi di fatti emi-

nentemente basilari; ma è facile convincersi come non debbano mancare neanche nella forma cerebro-spinale, sia epidemica, sia sporadica, poichè si tratta di lesioni diffuse a tutto l'asse cerebro-spinale, compresa la base. Altro fatto che pure mi è occorso talora di osservare, ma quasi sempre nelle forme tubercolari, è la ptosi della palpebra superiore, ora di un solo lato, più raramente di ambedue. Nei sei casi di meningite cerebro-spinale si è osservato una sola volta (caso VI). Questo sintoma adunque, come molto incostante, non può avere il valore che ha l'insieme degli altri tre. Questi non si osservano nel tifo, o almeno nei numerosissimi casi di tifo che ho avuto agio di vedere, non mi è mai occorso di osservarli; mancano ordinariamente nella polmonite, anche quando si abbiano dei fenomeni nervosi tali da simulare una meningite; e così mancano in tutte quelle malattie febbrili in cui la diagnosi differenziale dalle infiammazioni meningee è più difficile. È appunto perciò che a mio credere devesi attribuire una grande importanza ai sintomi oculari, i quali servono talora mirabilmente a rischiarare il diagnostico (1).

Altrettanto non può dirsi di altri fenomeni, il cui valore è molto limitato, sia per l'incostanza loro nelle meningiti, sia per la frequenza in altre malattie. Tra questi il primo posto spetta a quella che i francesi chiamano *raie méningitique*.

Dessa è costante nelle meningiti come io stesso ho potuto constatare in tutti i 9 casi da me studiati; ma con quanta frequenza non l'osserviamo noi nel meningismo dei pulmonitici e dei tifosi? Il caso di colpo di calore che ho riferito presentava pure spiccatissima dermografia, ed io stesso l'ho costatata talora in alcune forme di malaria grave, con fenomeni nervosi. Altrettanto debbo dire basandomi sulla esperienza dei casi da me descritti, dell'erpete labiale. È ben vero che esso secondo molti autori, fra cui il Klemperer, il Thiebierge, il Presser, l'Hutinel, sarebbe specialmente importante come mezzo diagnostico tra la forma cerebro-spinale e la tubercolare: ma riguardo a ciò debbo far notare come in varii fra i casi che ho riportato, mancava completamente l'erpete, mentre d'altra parte è noto che anche nelle forme tubercolari genuine si è visto manifestarsi (casi di Leichtenstern, di Habel, di Freyhan). Perciò anche l'erpete è un sintoma fallace che non può servire al diagnostico, tanto più che è frequentissimo anche in svariate malattie. Mi pare dunque alquanto esagerata l'importanza che da alcuni autori gli viene assegnata, senza che per altro debba negarglisi ogni valore. Del resto anche il Netter riferisce di averlo osservato due volte su 23 casi, il che indica una percentuale molto bassa, perchè possa servire come criterio diagnostico.

I disturbi a carico dell'apparecchio digerente, il vomito, la stipsi, e il ventre a barca, furono abbastanza frequenti nei miei casi ma non costanti, ciò che del resto rilevasi, anche scorrendo la bibliografia. Più frequente di tutti fu il vomito

---

(1) Il direttore di quest'Ospedale mi ha riferito a questo proposito che in un'epidemia di meningite cerebro-spinale da lui studiata a Padova, sintoma quasi costante era una iniezione dei vasi pericheratici, a cui spesso seguì opacamento e sfacelo della cornea. Questi fatti sono spesso ricordati dagli autori, ma nei casi che formano oggetto di questo lavoro, essi non vennero rilevati.

iniziale, che si osservò in tre casi. Esso aveva i caratteri ben noti del vomito cerebrale, senza sforzi, e senza cause immediate che lo provocassero.

L'andamento del polso merita tutta la nostra attenzione. Lasciando da parte il numero delle pulsazioni, che per lo più è in principio al disotto della norma, per aumentare negli ultimi periodi della malattia, il fatto a cui sembrami doversi dare grande importanza è la presenza di pulsazioni meno valide, di passi falsi del cuore, e specialmente di vere e proprie aritmie. Questo disturbo fu costatato in 7 dei nove casi che ho osservato, e sempre colla massima evidenza. Ciò ordinariamente non avviene nelle altre malattie che possono simulare la meningite.

Ritengo quindi che, specialmente quando le aritmie sono precoci e permanenti, questo criterio unito agli altri possa riuscire di notevole aiuto per la diagnosi di infiammazione meningea, di qualunque natura essa sia. Non parlo dei riflessi cutanei e profondi; dei primi perchè il loro valore è limitato; dei secondi perchè al contrario di ciò che sostengono alcuni (Money) ho potuto costatare che, come talora si trovano aumentati, così possono essere approssimativamente normali, o anche diminuiti e persino aboliti (caso V) (1). L'importanza dunque che a questo segno dà il Money facendone un carattere differenziale tra la meningite e il tifo con fenomeni cerebrali, è, secondo il mio parere, alquanto esagerata.

Ed ora passiamo ad un ultimo ordine di fatti, il più importante forse di tutti, costituito dalle contratture muscolari. Avvi qui un'altra triade sintomatica, a cui tutti gli autori accordano un grande valore, la contrattura della nuca, la posizione sul fianco cogli arti a cane di fucile, il segno di Kernig.

La contrattura della nuca, in modo che mentre possono essere ancora possibili i movimenti di lateralità del capo, è reso invece impossibile il movimento di flessione, può dirsi costante nella meningite cerebro-spinale.

L'idea presso i tedeschi è talmente insita nella concezione del quadro morboso da aver dato il nome alla malattia. Nei nostri casi si è osservata costantemente, ad eccezione del caso III, che si distingue da tutti gli altri, per l'assenza di moltissimi fenomeni, appunto per la fulminea rapidità del decorso. Infatti al suo entrare all'ospedale era già in pieno periodo di rilasciamento, e la morte avvenne dopo 15 ore. Non può escludersi però che antecedentemente non si fosse osservata la retrazione della nuca. Questo sintoma, che d'ordinario è molto precoce, non è tuttavia esclusivo della meningite cerebro-spinale, avendolo io stesso osservato anche in casi di meningite tubercolare.

È certo però che ad esso deve accordarsi un gran valore per la diagnosi di meningite in genere e della forma cerebro spinale in ispecie; i miei casi mi permettono di essere su ciò d'accordo con tutti coloro che attribuirono importanza al fenomeno in parola.

Il caso VI dà un esempio assolutamente dimostrativo; al momento del suo ingresso all'ospedale, nessun sintoma poteva far pensare a una meningite. Il

(1) Lo stesso risultato ottenne l'Ormerod nei suoi casi.

quadro era quello di una grave infezione e tutto faceva supporre che si trattasse di una subcontinua malarica: l'anamnesi e l'inizio della malattia erano quelli dell'infezione palustre, e in appoggio di essa etava l'aumento di volume notevolissimo della milza. Il fatto che ci colpì fu la lieve contrazione della nuca ed emettemmo la diagnosi probabile di meningite cerebro-spinale. Purtroppo l'andamento ulteriore e il tavolo anatomico ci diedero ragione.

Il fenomeno può essere più o meno accentuato; talora vi prendono parte anche i muscoli del dorso, risultandone un grado più o meno spiccato di opistotono. Nel caso 1° l'opistotono era accentuatissimo, come può vedersi nei casi di tetano. Tuttavia l'assenza quasi costante di trisma, la mancanza di ferite infette, la cefalea, l'intelligenza mai così integra come nel tetano bastano già a rischiarare la diagnosi. Concludendo diremo che la contrattura della nuca è uno dei fenomeni più caratteristici della meningite cerebro-spinale; essa può osservarsi nel meningismo dei pneumonici, ma è da ricordare ciò che ho detto più sopra, che cioè nella polmonite la meningite decorre d'ordinario in modo subdolo e non coll'imponenza che assume in questi casi il meningismo. Quindi ben a ragione può darsi a questo sintoma un valore quasi decisivo per la diagnosi differenziale; ed io sono completamente d'accordo su ciò coll'Heubner, col De-Renzi, ecc., al contrario di ciò che dice il Netter, che l'avrebbe visto mancare in molti dei suoi malati. Il De-Renzi anzi è assoluto a questo proposito; e dice che « la base della diagnosi di meningite è per lui la contrattura della nuca » (1).

Un fenomeno a cui solo da pochi anni si è dato valore, specialmente per opera degli autori francesi, tra cui recentemente il Netter e il Rendu, è la contrattura degli arti inferiori. Questa contrattura ha qualche cosa di caratteristico; il malato decombe ordinariamente sul fianco, colle coscie fortemente flesse sull'addome, le gambe sulle coscie. Ne risulta un atteggiamento speciale a cui i francesi hanno dato il nome di posizione a cane di fucile. Questa posizione, ove si eccettui il caso III pervenuto all'ospedale in stato di rilasciamento completo, fu costante in tutti i casi di meningite tubercolare o cerebro-spinale da me osservati. D'ordinario apparisce assai presto, e per esser vinta occorre uno sforzo notevole. Tuttavia si riesce senza molta difficoltà ad estendere completamente gli arti contratturati.

Questo atteggiamento caratteristico dura per lo più vario tempo, talora parecchi giorni, ed è questo un altro carattere importante del fenomeno. Quando si ponga mente ai caratteri speciali della contrattura degli arti inferiori, si vedrà che essa è di grandissimo soccorso per stabilire se trattasi di meningite o di altre malattie che sono capaci di simularla. In esse non ho visto mai il fenomeno, ovvero, se esisteva un atteggiamento analogo, esso era vinto senza sforzo e l'ammalato rimaneva nella posizione datagli, mentre nella meningite il malato riprende la posizione caratteristica.

Ho già detto che stando il malato in letto, non si trova una eccessiva difficoltà ad estendere completamente gli arti inferiori. Quando invece si fa sedere,

(1) *Riforma Medica*, 1899, vol. III, pag. 218.

l'estensione completa diviene impossibile, e la gamba rimane in posizione tale da formare colla coscia un angolo da 90' a 135°. Più oltre è impossibile andare, nonostante tutti gli sforzi che si facciano. È questo il segno di Kernig a cui oggi si dà tanto valore diagnostico. Il fenomeno d'ordinario è bilaterale, talora però più accentuato da una parte. Il Kernig nel 1884 presentò questo segno come patognomonico della meningite, di qualunque natura essa fosse, avendolo riscontrato in tutte le forme morbose in cui vi era interessamento delle meningi. Il Bull lo trova positivo in 3 casi in cui vi era lesione delle meningi, ma non lo ritiene patognomonico delle meningiti. Egli crede che dipenda da aumento della pressione intracranica, ma gli si può obbiettare che non è stato trovato in casi di idrocefalo, il che dimostra che tale spiegazione non è soddisfacente. D'altro lato però una certa influenza alla compressione non si può negare perchè il Netter in un caso vedeva ad ogni puntura lombare la disparizione del segno di Kernig. Il Friis lo trova in una prima serie di casi nell'88. 3 per cento, in una seconda nell'80 per cento.

Il Blumm su 9 casi lo trova in 7. Il Netter in varie pubblicazioni dà al sintoma un grande valore, e specialmente fa rilevare il fatto che non lo ha mai riscontrato nella febbre tifoide, nella polmonite con delirio, nel reumatismo articolare acuto, nelle malattie nervose organiche o da nevrosi. Anch'egli lo trova nelle meningiti, di qualunque natura esse siano, e cita a questo proposito un caso di tifo, in cui fu trovato il segno di Kernig e all'autopsia meningite da bacillo d'Eberth. Finalmente l'Herrich lo trova positivo nell'84. 4 per cento dei casi da lui osservati. Contro questi reperti starebbero pochi casi, tra cui due del Bozzolo di polioencefalite emorragica acuta da influenza, uno dello stesso autore di meningismo in un nefritico, ed uno del Widal, nel quale si osservò il segno di Kernig e all'autopsia si trovò un'emorragia meningea. Bisognerebbe però escludere qualunque fatto di infiammazione, il che non risulta molto esplicito dalla comunicazione dell'autore (1). Data l'importanza che al sintoma attribuiscono gli autori, anche noi l'abbiamo ricercato in 5 dei 9 meningitici, e l'abbiamo trovato sempre positivo. Viceversa non l'abbiamo mai constatato in altre forme morbose, come nel caso di colpo di calore, in casi di malaria grave con fenomeni nervosi, in casi di malattie organiche cerebrali.

Anche per noi dunque il segno di Kernig è molto importante per la diagnosi.

Solo è da osservare che non è sempre possibile ricercarlo. Citerò per esempio il caso III, in cui per la rilasciatezza generale dei muscoli sarebbe stato inutile tentare la prova, e il caso I in cui per un lungo periodo si ebbe un opistotono così forte, che era impossibile far sedere il malato. In questi casi la ricerca non può farsi, ma essi sono eccezionali. Quando possa essere ricercato, e si trovi positivo, può ritenersi un ottimo elemento diagnostico.

---

(1) Il Marfan al Congresso internazionale di Parigi di quest'anno ha riferito che su una quindicina di casi di meningite tubercolare il sintoma di Kernig esisteva solo una volta.

Il complesso adunque dei tre sintomi che sono in relazione colle contratture muscolari, è quello che deve meglio di ogni altro guidarci nello studio dei malati di meningite. È bene tuttavia tener presente che, come sempre, anche in questo non dobbiamo essere assoluti.

Sommamente interessanti a questo proposito sono due casi recenti pubblicati dal Bozzolo (1) nei quali fece la diagnosi di polioencefalite emorragica acuta da influenza, diagnosi confermata, se non dall'autopsia, certo dal decorso favorevole, e in uno anche dalla puntura lombare. Orbene in questi due casi oltre a molti sintomi proprii della meningite, esisteva pure il segno di Kernig e la contrattura della nuca.

Ciò prova che anche questi due sintomi possono aversi, sebbene rarissimamente, in altre forme morbose, e che in tali casi l'unico mezzo di diagnosi è riposto nella puntura lombare. E appunto di questa resterebbe ora a parlare; ma lo farò in appresso perchè essa, oltre a farci conoscere che vi è un'infiammazione meningea, ce ne dimostra anche la natura.

Stabilita la diagnosi di meningite, al medico è necessario conoscerne la natura. E la cosa non è di poca importanza, poichè varia notevolmente la prognosi nei singoli casi: la meningite cerebro-spinale può guarire, talora senza postumi, e noi ne avemmo un bellissimo esempio nel nostro caso IV, mentre la meningite tubercolare non guarisce mai, o almeno, ch'io sappia, esistono due soli casi nella letteratura, nei quali si sarebbe avuta la guarigione (caso del Freyhan e recentemente caso dell'Henkel). Per la diagnosi di natura, escluse lesioni dell'orecchio, e degli organi annessi, traumi al capo, o l'esistenza di una malattia che possa aver dato luogo a complicanza meningea (pneumonite, tifo), noi ci troviamo dinanzi a due ipotesi probabili, che cioè possa trattarsi di forma tubercolare o cerebro-spinale primitiva. Vi son casi in cui il dubbio non è possibile; da un lato la febbre elevata, il decorso tumultuario, dall'altro il decorso più subdolo, la febbre meno alta, la predominanza dei fatti basilari, l'esistenza di una eredità tubercolare, e di lesioni tubercolari in altri organi rendono chiara la natura della malattia. Ma vi sono dei casi in cui non è tutto sì manifesto, in cui la meningite cerebro-spinale presentasi con febbre mite, con decorso prolungato, e persino con predominio di fenomeni basilari.

Aggiungasi, come ce ne fornisce un esempio il caso V, la possibilità di una infezione mista, e si vedrà che possono darsi casi di dubbia diagnosi. In due dei tre casi di meningite tubercolare da me osservati, vi era assenza completa di fatti polmonali avvertibili coi nostri mezzi di esame, e all'autopsia si rinvennero scarsissimi tubercoli recenti, piccolissimi, sparsi in mezzo al parenchima polmonale di cui larghissimi tratti erano sani.

In tali casi evidentemente la mancanza di lesioni tubercolari apprezzabili in altri organi doveva essere un grave elemento di dubbio. Orbene anche nei casi oscuri, difficili si può quasi sempre con sicurezza stabilire il diagnostico. Un primo elemento, importantissimo è l'inizio della malattia.

---

(1) Rivista critica di clinica medica 1900.

In tutti i 6 casi di meningite cerebro-spinale che ho studiati, l'inizio fu repentino, brusco, con brividi intensi e seguiti da febbre elevata. Nessuno di essi fece eccezione, neanche il caso V in cui l'inizio fu certamente in stretta dipendenza coll'infezione cerebro-spinale. Invece nei tre casi di meningite tubercolare l'inizio della malattia fu preceduto da prodromi assai lunghi: in uno da 8 giorni si aveva cefalea, e l'individuo mostravasi taciturno e si isolava dai compagni; in un altro caso la cefalea durava già da 10 giorni, quando cominciarono sintomi meningei. In un altro infine 11 giorni prima che si manifestassero i segni di una meningite si ebbe vomito, che si ripetè in seguito due o tre volte con cefalea ad accessi. Negli intervalli non si potea osservare il benchè minimo fatto nervoso.

Un altro fenomeno su cui fu richiamata l'attenzione è il dimagramento notevole che si osserva nelle meningiti tubercolari, e precisamente nel periodo prodromico. Nei miei casi ciò fu costante, poichè tutti e tre allo scoppiare dei sintomi meningitici erano notevolmente deperiti. Questo complesso di fatti, costituenti lo stato prodromico della meningite tubercolare, credo che abbia un grande valore nei casi dubbî, e non si saprebbe raccomandare mai abbastanza la massima accuratezza nel ricercare i dati anamnestici.

Come per la forma tubercolare ha grande valore l'esistenza di focolai specifici in altri organi, così ha valore l'esistenza di un'epidemia nella diagnosi della forma cerebro-spinale. Nel caso nostro noi non avremmo potuto fare probabilmente una diagnosi esatta nel malato III, se non vi fosse stato il criterio della epidemia esistente. Esso era un caso notevolmente oscuro, e il suo studio fu in parte incompleto per la rapidità con cui avvenne la morte. Poteva pensarsi a una perniciosa comatosa, a un coma uremico o diabetico.

Fu appunto la considerazione dei due casi antecedenti avvenuti nello stesso reggimento, a pochi giorni di distanza, che ci mise sulla via di far la diagnosi, confermata poi all'autopsia.

Ho già parlato della contrattura della nuca, la quale può osservarsi in ambedue le forme. Tuttavia una contrattura spiccata parla piuttosto per una meningite cerebro-spinale; questo è dunque un carattere importante a cui è bene pretare il suo valore adeguato.

Un mezzo che quasi senza eccezione è capace di risolvere tutte le dubbiezze, è la puntura lombare. Fu nel 1891 che il Quinke comunicò le sue prime osservazioni su questo argomento, e dopo di allora molti altri se ne occuparono, specialmente in questi ultimi anni. Il Quinke ne aveva sperato dei risultati favorevoli per la terapia, ma essi non furono troppo incoraggianti. Si studiò il mezzo migliore per praticarla, e chi preferì la posizione sul fianco, chi la seduta, chi fece la puntura sulla linea mediana, chi alquanto lateralmente, chi infine preferì lo spazio tra la 3ª e la 4ª vertebra lombare, chi tra la 4ª e la 5ª e alcuni anche tra la 5ª ed il sacro. Io non starò a trattenermi sui vantaggi relativi di tutte queste modalità. È certo che, specialmente nell'adulto, anche preferendo lo spazio tra la 3ª e la 4ª vertebra non si corre alcun rischio di ledere il midollo. È anche certo che sia sulla linea mediana, sia di lato si può penetrare senza

difficoltà nel sacco durale. Perciò non merita la pena di discuterne a lungo. Io, seguendo gli insegnamenti appresi alla clinica del Mya, eseguo la puntura sulla linea mediana, col decubito sul fianco, in generale tra la 4ª e la 5ª vertebra e adopero aghi-cannula, anzichè i trequarti. Con questo sistema sono sempre penetrato facilmente, senza incappare nelle ossa, e senza incontrare una resistenza soverchia dal legamento interspinoso.

Non mi occuperò punto dei pericoli che si sono attribuiti alla puntura lombare. Ormai si eseguono centinaia e centinaia di punture lombari in tutte le cliniche, specialmente pediatriche, senza che si osservino mai spiacevoli incidenti: e se un tempo si vollero attribuire dei danni a questa innocua operazione, ciò si dovette forse a mancanza delle dovute cautele, all'estrazione di una quantità eccessiva di liquido, o ad altre cause indipendenti dal metodo. Io stesso che ho presenziato le ricerche fatte in un numero grandissimo di casi alla Clinica pediatrica di Firenze, non ho mai visto sopravvenire il più piccolo inconveniente. Perciò oggi è da ritenersi assolutamente provato che la puntura lombare è perfettamente innocua, come può essere una puntura esplorativa della cavità pleurica (Schwarz), e che si può fare in tutti i casi, sia all'ospedale, sia nella pratica privata (Concetti).

Non mi occuperò nemmeno del valore terapeutico della puntura lombare. Quantunque il Concetti, e con lui pochi altri, sostenga che essa ha un valore notevole, pure quasi tutti sono concordi nell'ammettere che nelle meningiti (tubercolari o no) valore curativo assoluto non possa avere. Tutto al più si possono osservare delle migliorie passeggere di alcuni sintomi, come la cefalea, l'obnubilamento della coscienza, ma vantaggi reali non se ne ottengono (1). Del resto la questione non è ancora del tutto risolta, e non è che con casistiche numerosissime che si potranno portare nuovi e valevoli dati all'interessante argomento. Io mi occuperò esclusivamente del valore diagnostico della puntura lombare, il quale, lo dico subito, è per me grandissimo.

Nell'adulto sano il liquido cefaleo rachidiano, lo si sa, è molto scarso; esso è limpidissimo, incolore, contiene dell'albumina, dei sali, delle sostanze riducenti. Cosa sommamente interessante, esso lasciato a sè non dà coaguli nè forma precipitati di sorta. Questo carattere unito alla sua scarsità e alla sua perfetta trasparenza, forma un insieme di dati assolutamente caratteristici.

Ricordando adunque questi fatti, ho eseguito nei tre casi di meningite tubercolare e in 4 di meningite cerebro-spinale (I, IV, V e VI) la puntura lombare, e i risultati furono sempre tali che l'autopsia e l'esame batteriologico confermarono la diagnosi. Solo nel caso IV si ebbe una puntura bianca, cioè senza uscita di liquido, quantunque la mano avesse avvertito perfettamente la cessata resistenza dopo oltrepassato il sacco durale. Ciò tiene a una densità eccessiva dell'essudato, o alla cessazione della comunicazione tra i ventricoli cerebrali e il sacco spinale? Non saprei dirlo, perchè l'esito fu la guarigione. In ogni

(1) Interessante è un caso di meningite tubercolare riferito recentemente dal Bozzolo (loc. cit.), in cui dopo la puntura scomparvero per qualche tempo *tutti* i sintomi.

modo tali insuccessi sono occorsi a tutti gli autori e non potevo meravigliarmene.

Negli altri 6 casi l'esito fu favorevole. Si ottennero quantità variabili di liquido, da 5 a 20 e più centimetri cubi, sempre con discreta pressione. Trattandosi di scopo diagnostico, non mi curai di avere grandi quantità di liquido e mi contentai di quel tanto che poteva bastare per le mie ricerche. Nei 3 casi di meningite tubercolare il liquido ottenuto fu sempre perfettamente limpido, incolore e lasciato a sè diede luogo dopo qualche ora alla formazione di un sottile coagulo reticolare, sospeso nel liquido per tutta l'altezza del tubo. Questi caratteri sono appunto quelli che il MYA ha descritto come proprî del liquido cefalo-rachidiano nella tubercolosi meningea, e ricorderò a questo proposito che essendo il prof. MYA di passaggio per Roma ed essendo venuto all'ospedale, dalla sola ispezione di un tubo di liquido cefalo-rachidiano che stava sul mio tavolo di lavoro, espresse la certezza che si trattasse di meningite tubercolare, cosa che io conoscevo esatta per l'andamento della malattia e che fu perfettamente confermata al tavolo anatomico (1).

Nei casi I e VI ottenni dalla puntura un liquido torbido, leggerissimamente colorato in giallo, che lasciato a sè non diede coagulo come nei casi precedenti, ma lasciò precipitare al fondo del tubo un sedimento discretamente abbondante, che al microscopio si mostrò costituito da cellule purulente. Questi caratteri sono così dissimili da quelli della meningite tubercolare, che il confonderli diventa impossibile. Si è detto che anche nelle meningiti purulente si può avere liquido limpido (WILMS, STADELMANN, LENHARTZ, NETTER); ma questi sono casi eccezionali, e in ogni modo il coagulo del liquido tubercolare è assolutamente caratteristico. Ritengo quindi che il trovare un liquido abbondante, limpido o leggermente opalino, che dà luogo a tenue coagulo sospeso, sia segno certo di meningite tubercolare; il trovare invece liquido sempre aumentato, più o meno torbido e che dà luogo a sedimento di globuli di pus dimostra l'esistenza di una meningite cerebro-spinale (2).

Non parlo qui della meningite sierosa acuta, come non ne ho parlato pel passato. Essa, se anche lo meriti nel bambino, non è per ora nell'adulto una entità nosografica ben delineata; del resto non siamo ancora ben certi che molte

(1) A queste conclusioni si associa completamente il GIARRÈ in un suo recente lavoro, quantunque affermi che in un caso di quelli da lui studiati abbia ottenuto il coagulo a ragnatela, mentre non si trattava di meningite tubercolare. Il MANGIANTI invece aveva concluso per lo scarso valore diagnostico della rachicentesi, perchè egli aveva più che altro in mira la ricerca dei bacilli tubercolari; ma rileggendo il suo lavoro si trova che i caratteri fisici del liquido da lui estratto coincidono mirabilmente con quelli descritti dal MYA, e perciò le sue ricerche sono anzi di validissimo appoggio al concetto del grande valore diagnostico della puntura. È da notare infine che ai caratteri fisici sopra notati il MYA aggiunge il nessuno sviluppo di germi nei comuni mezzi di cultura, perchè si possa parlare di meningite tubercolare.

(2) È da tener qui parola di un caso del BOZZOLO (*Rivista crit. di Clin. med.*, 1900), in cui si ebbe liquido torbido, senza che esistesse meningite. Trattavasi, come ho detto sopra, di meningismo in individuo affetto da nefrite emorragica.

di quelle che oggi tornano a chiamarsi meningiti sierose acute non siano piuttosto dei fatti di irritazione dell'ependima, di iperidrosi cerebro-spinale dovuta all'azione di prodotti tossici, secondo le geniali vedute del MYA. Non sarebbe allora il meningismo, risorgente sotto altro nome?

Interessantissimo fu il risultato della puntura lombare nel caso V; il liquido che se ne ottenne era leggermente torbido ed usciva con discreta pressione; aveva dunque i caratteri delle menigiti cerebro-spinali. Lasciato a sè mostrò il deposito costituito da pus, e nello stesso tempo il coagulo reticolare caratteristico della tubercolosi meningea. L'enigma fu spiegato dall'autopsia che mostrò una meningite tubercolare, e dall'esame batteriologico del liquido che mise in evidenza anche un'infezione cerebro-spinale. Il caso adunque, anzichè contraddire, forniva una prova novella della giustezza delle osservazioni precedenti.

A parte il reperto batteriologico, altri caratteri si possono rilevare dall'esame chimico del liquido, specie riguardo al contenuto in albumina.

Ma quand'anche ciò fosse di valore assoluto, il che non è, resterebbe sempre il fatto che per tali ricerche, molto minute e per le quali non basta certo l'albuminometro di Esback, occorre un laboratorio, molto tempo e molto lavoro.

Ciò, se è possibile nelle cliniche, non lo è affatto nella pratica, anche ospitaliera, e perciò questi dati non potranno mai divenire alla portata di tutti (1). Del resto io ritengo che i caratteri da me sopra riferiti siano di un valore assoluto per la diagnosi della meningite cerebro-spinale dalla tubercolare, e siccome è troppo noto quanto sia interessante far la diagnosi per poter fare una prognosi esatta, così non cesserò di ripetere che è non solo utile, ma doveroso usufruire di questo mezzo. Esso è scevro di pericoli, è di facile e pratica attuazione; perciò è necessario che esso entri nella pratica comune come vi entrarono già altre punture esplorative (pleura, peritoneo, pericardio, articolazioni, ecc.).

Così ho passato in rassegna i sintomi principali su cui possa fondarsi il diagnostico di meningite cerebro-spinale epidemica nei casi dubbi.

Di molti sintomi non ho parlato, sia perchè meno sicuri, sia per non dilungarmi di troppo: ma ritengo che quelli su cui ho insistito siano sufficienti. In tal modo, assicurata la diagnosi di meningite cerebro-spinale, potrà darsi alla famiglia ansiosa una relativa speranza, perchè se nei miei casi la proporzione di guarigione è del 20 per cento, molti altri ne hanno avuta una maggiore. *(Continua)*.

---

(1) Il GIARRÈ ritiene che una riduzione forte del reattivo cupropotassico (sia essa dovuta a glucosio o a sostanze azotate è ancora questione) parli per una meningite purulenta, mentre una scarsa riduzione sarebbe propria della meningite tubercolare. Le ricerche molto esatte e coscienziose del COMBA in proposito non hanno tale costanza da poterne fare un criterio di diagnosi differenziale, e la questione è perciò ancora aperta.

III.

Infezione mista tifosa e malarica

per il Dott. RUFINO FIOCCA.

In un precedente lavoro, a proposito della duplice infezione tifosa e malarica concludevo (1):

a) La possibilità della coesistenza della malaria e del tifo, nell'istesso soggetto, è un fatto dimostrato all'estero, ma non in Italia. Se, com'è probabile, anche presso di noi questa dimostrazione sarà data, non potrà rappresentare che l'eccezione.

b) Con relativa frequenza si può vedere all'infezione malarica succedere l'infezione tifosa o questa a quella, o immediatamente o a breve scadenza.

Nello scorso anno si sono avute due vere epidemie di malaria e di tifo, e provenienti da luoghi malarici si sono presentati all'osservazione ospedaliera non solo molto individui coll'infezione palustre, ma anche molti che avevano contratto l'infezione tifosa. Così Pontegalera, Maccarese sono stati dei veri focolai non solo di malaria, ma anche di tifo.

Per queste speciali condizioni epidemiologiche, era naturale sperare di potersi imbattere in qualche caso, da cui in modo evidente risultasse la coesistenza nell'istesso soggetto dell'una e dell'altra infezione. Il caso mi si è presentato nell'ospedale di S. Giovanni (S. R. Margherita n. 31): è stato unico; ma forse ricercando negli altri ospedali, qualche altro se ne sarebbe potuto scovrire. A me è mancato il tempo di poterlo fare.

Oddi G., 14 anni, campagnuola, di Vallinfreda, asserisce di non aver mai sofferto, precedentemente alcuna malattia, compreso il tifo.

Il 4 ottobre andò a Leprignano: il 15 cadde malata con febbre quotidiana, per cui ricoverò nell'ospedale di S. Giovanni, dove fu curata per malaria e donde uscì il 30 ottobre. Tornò a Leprignano; dopo due settimane ricadde malata con febbre, e il 25 novembre rientrò nell'ospedale.

Il giorno dell'ingresso si notò, all'esame obiettivo: colore pallido della cute, qualche rara papula, lingua sporca con bordi arrossati; nulla al torace e al cuore; fegato nei limiti normali; milza notevolmente ingrandita, coll'estremità anteriore a quattro dita sotto l'arco costale, molto dura alla palpazione; normali le funzioni dell'intestino; niente di speciale nelle urine.

Il tumore di milza con i speciali caratteri, la regolarità delle funzioni intestinali, che tali si mantennero per tutto il decorso della malattia, il dato anamnestico di una infezione malarica sofferta da poco, fecero sospettare una ricaduta di malaria; e perciò si ricercarono più volte nell'istesso giorno i parassiti della malaria, ma il risultato fu negativo. Invece la ricerca della reazione ag-

(1) FIOCCA. *Sulla reazione di Widal*. Policlinico, anno VII, M., fasc. 11, p. 523.

glutinante dette fin da quel giorno risultato positivo nella proporzione di 1: 30, Per ciò l'inferma fu sottoposta al trattamento dei tifosi: dieta speciale e bagni da 2 a 6 al giorno secondo il bisogno.

La febbre oscillò fra i 38° e i 40° fino al 12 dicembre, dal 12 dicembre al 16 andò declinando; divenne irregolarmente intermittente dal 17 al 25 dicembre.

Durante questo lungo periodo febbrile, nei primi 24 giorni furono ricercati ogni giorno e qualche volta due volte al giorno i parassiti malarici, ma sempre con risultato negativo e solo negli ultimi giorni, i quattro che hanno preceduto la prima apiressia, per ragioni indipendenti dalla mia volontà questa ricerca fu trascurata. Invece il potere agglutinante si andò elevando fino a raggiungere il 15 dicembre (34° giorno di malattia) 1: 100.

La presenza della R. di Widal in proporzione sempre crescente portava ad ammettere con tutta certezza la diagnosi di tifo; poichè, se si è parlato di qualche caso, che non era di tifo, e in cui esisteva il fenomeno in proporzione anche di 1: 30, 1: 40 (casi in ogni modo non scevri di critica), solo però nei casi di tifo si è osservata la detta reazione e in rapporto progressivo da 1: 30 fino a 1: 100 e, come in seguito si vedrà, fino a 1: 500.

Ecco perchè non stimai necessario, a controprova della diagnosi, fare, come in altri casi avevo già fatto, la puntura della milza e le culture dal sangue estratto.

Al 34° giorno di malattia, quando la febbre aveva già assunto il tipo intermittente, potendosi affacciare il sospetto, che ciò fosse dovuto ad influenza malarica, nonostante il risultato negativo delle ricerche ematologiche, furono iniettati sotto cute per 4 giorni consecutivi dal 34 al 37° giorno di malattia, 1,20 di chinina *pro die.*

La febbre continuò conservando il suo tipo, anzi al 39° giorno raggiunse un più alto grado che nei giorni precedenti. Per questi fatti, assenza di parassiti malarici e inefficacia dell'iniezione di chinina, questo periodo di febbre intermittente non deve mettersi in conto dell'infezione malarica, ma dell'esistente infezione ebertiana. Ho già detto che nei giorni 43-44-45-47 di malattia non potei fare un esame diligente del sangue, e perciò non posso escludere che la febbre manifestatasi in essi fosse dovuta a un primo attacco di malaria.

Se le ricerche ematologiche portano ad ammettere che, per questa prima parte della curva termica, solo l'infezione ebertiana sia in atto, bisogna riconoscere un lungo periodo di fastigio che dal 26 novembre va al 12 dicembre; e un periodo di declinazione che dal 13 dicembre si estende al 28 dell'istesso mese. Non avendo eseguito l'esame del sangue dal 24 al 27 dicembre, come ho già detto, non posso con certezza escludere che nel periodo di declinazione del tifo si sia inframmezzato un primo attacco di malaria; ma in ogni modo ritengo più probabile che la febbre di quei giorni si debba spiegare con i soliti rialzi di temperatura, che si osservano nel periodo di defervescenza del tifo, tanto più che appena due giorni prima era stata fatta l'ultima delle quattro iniezioni di chinina a scopo diagnostico.

Dal 28 dicembre al 2 gennaio seguono sei giorni di apiressia completa: ma il 3 la temperatura accenna a rialzarsi, e il 4 si ha un'elevazione brusca a 39.8 preceduta da brivido. Si esamina il sangue periferico, e si trovano numerose forme di parassiti estivi a disco, ad anello. Nell'istesso giorno s'inietta 1,20 di chinina; la temperatura cade a 36.8 e per 8 giorni consecutivi, in cui si somministrano ogni giorno da 1.20 a 0.50 di chinina la temperatura si mantiene al di sotto di 37.

Il giorno 10 gennaio essendo decorsi 12 giorni dalla caduta della febbre di tifo, si permette la graduale alimentazione solida (minestre, pollo). Nelle ore pomeridiane dell'istesso giorno la temperatura si eleva a 37.4, oscilla nei due giorni consecutivi intorno a 37; il 14 gennaio raggiunge 39, il 15 39.2 e nei giorni 16, 17, 18, 19, 20 e 21 si abbassa gradatamente e raggiunge l'apiressia.

Durante questi giorni di febbre l'esame del sangue fu praticato ogni giorno ma fu negativo per la malaria.

Per questo fatto e per l'altro non meno importante, di esser cominciata la

febbre dopo la ripresa dell'alimentazione solida, si credette giusto interpetrare questo periodo febbrile come una ricaduta di tifo; e perciò la somministrazione della chinina, che si era continuata nei primi giorni della febbre alla dose di gr. 1-1.50, fu sospesa, e l'alimentazione opportunamente modificata.

Seguì un periodo di apiressia dal 22 al 30 gennaio; e poi il 31 gennaio un repentino attacco febbrile a 38.8 nelle ore antimeridiane. L'esame del sangue, in questo giorno, fece vedere numerosi parassiti estivi: evidentemente trattavasi di una recidiva di malaria. Fu iniettato gr 1.20 di chinina in quel giorno e somministrato il medicamento per bocca nei giorni consecutivi. L'ammalata da quel giorno fino ad oggi è stata sempre bene.

Riassumendo, in questo caso abbiamo avuto due infezioni contemporaneamente, la malarica e la tifosa: quella risulta indiscutibile dal reperto ematologico, questa dalla reazione agglutinante in proporzione progressiva da 1:30 a 1:500.

Ho già notato che, prima della presente malattia, l'inferma non aveva sofferto il tifo. In tali condizioni la reazione ha valore assoluto, patognomonico.

Che quando è entrata nell'ospedale avesse già in sè i due germi, mi pare anche certo, perchè l'infezione tifosa era in atto, e per la malarica non possiamo supporre che l'inferma ne abbia contratto il parassita stando nell'ospedale, perchè, a parte la scarsa probabilità della cosa, sta il fatto che poco prima aveva sofferto la malaria.

Se poi consideriamo la curva termica, abbiamo che alcune parti di essa si possono interpetrare con sicurezza, altre no.

Che il periodo dal 25 novembre al 28 dicembre sia dovuto all'infezione tifosa risulta da tre fatti:

a) presenza della R. Widal in rapporto progressivo;

b) assenza dei parassiti malarici ricercati ogni giorno, e qualche volta ripetutamente nell'istesso giorno;

c) forma della curva con un periodo di fastigio e un'altro di declinazione.

Non così il periodo di febbre che dal 23 va al 27 dicembre: l'insufficienza delle ricerche ematologiche, come ho già accennato, non permette di escludere che in quei giorni si siano avuti i primi attacchi di malaria, per quanto poco probabili.

Certamente il 4 gennaio e poi il 31 dell'istesso mese, si ebbero due attacchi di febbre malarica.

Il periodo dal 10 al 22 gennaio deve interpetrarsi come una ricaduta di tifo, perchè segue immediatamente alla ripresa dell'alimentazione solida, e perchè la ricerca dei parassiti malarici in quei giorni fu sempre negativa.

Considerando i rapporti fra i due cicli febbrili, malarico e tifoso, si nota subito una tendenza a mantenersi indipendenti. Quando cessa l'uno, comincia l'altro. Si potrebbe obbiettare, che la loro alternanza è conseguenza della somministrazione della chinina. L'obbiezione può reggere dal 15 gennaio in poi, perchè dal 4 al 15 gennaio fu data una quantità efficace di chinina, ma non regge per il periodo precedente. Dato pure che le iniezioni di chinina fatte nei giorni 34, 35, 36, 37 di malattia abbiano ritardato lo sviluppo di attacchi febbrili di

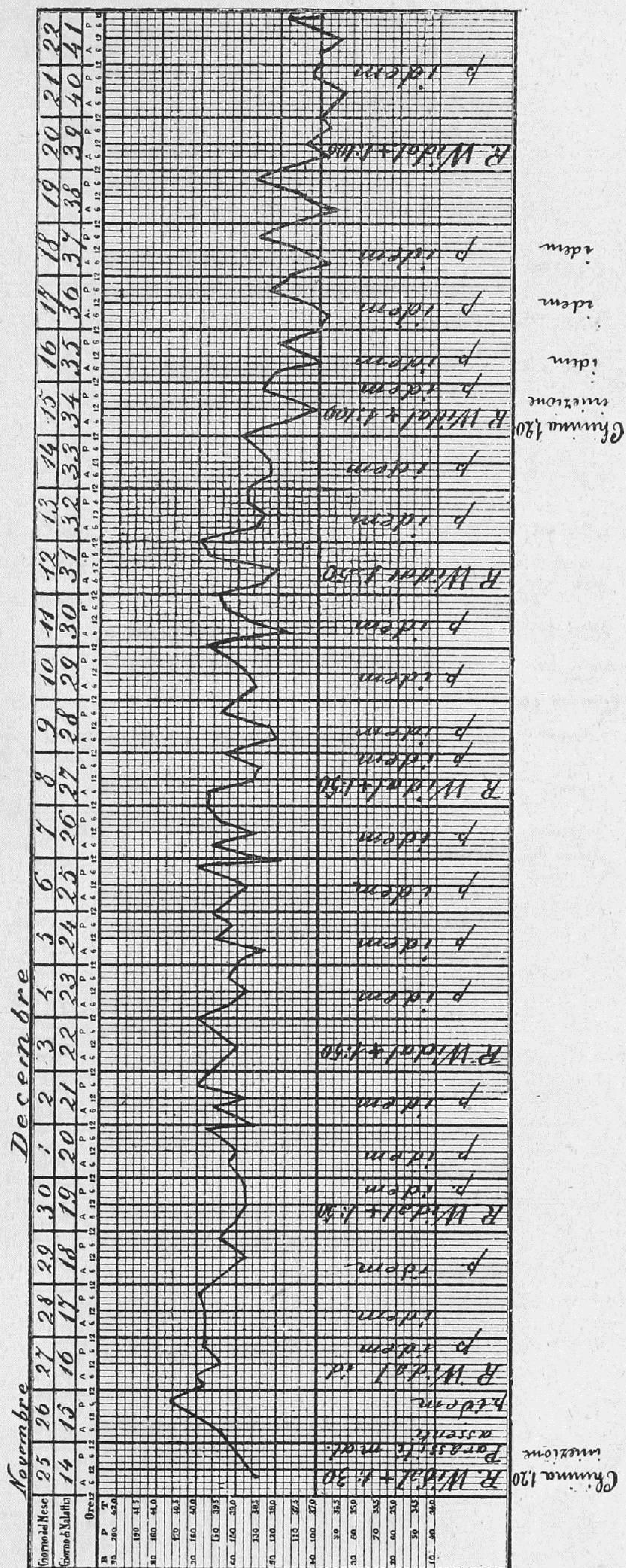
malaria, questi non ostacolati dalla somministrazione del medicamento, sarebbero comparsi prima, e, in ogni modo, quando la febbre, interpetrata come tifosa, era già in declinazione.

***

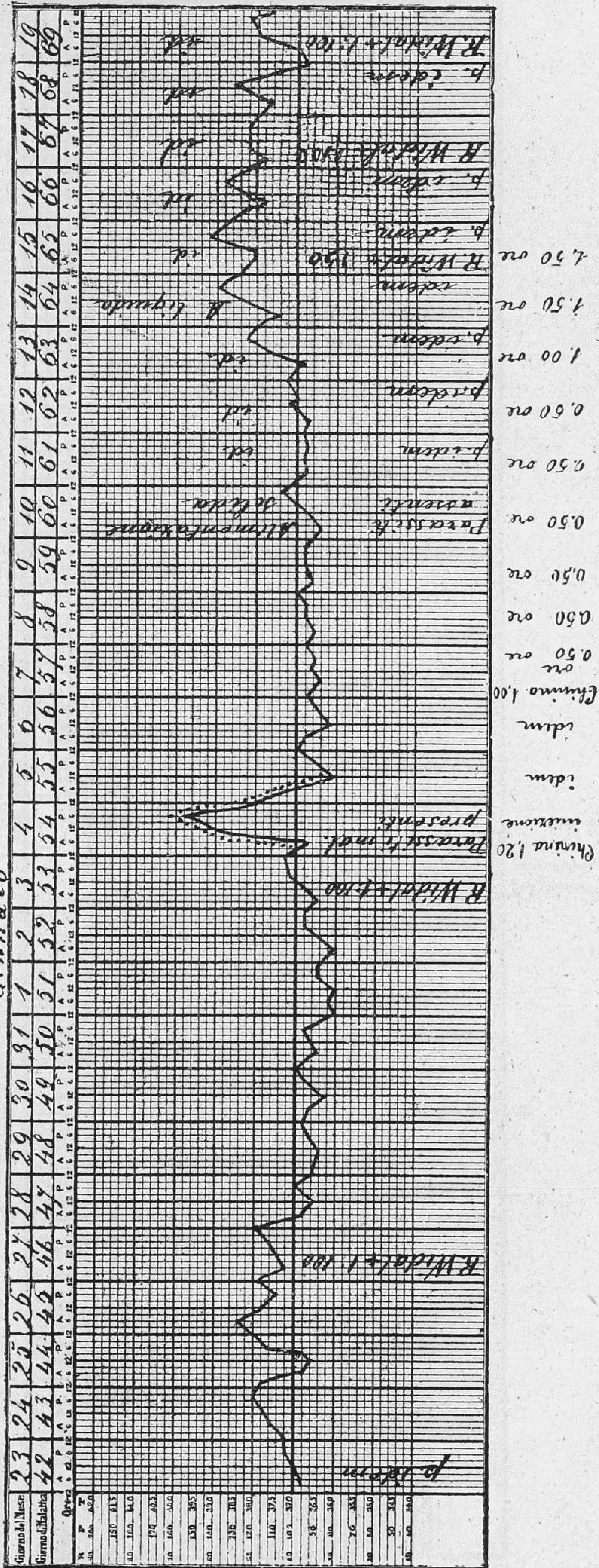
Questo caso oltre al convincere dell'esistenza, nell'istesso soggetto, dell'infezione tifosa e della malarica, serve anche a dimostrare, se ce ne fosse ancora bisogno, che la fusione dei due processi infettivi in modo che ne risulti una entità clinica a sè (il tifo-malaria) è una concezione ipotetica, che non ha riscontro nei fatti.

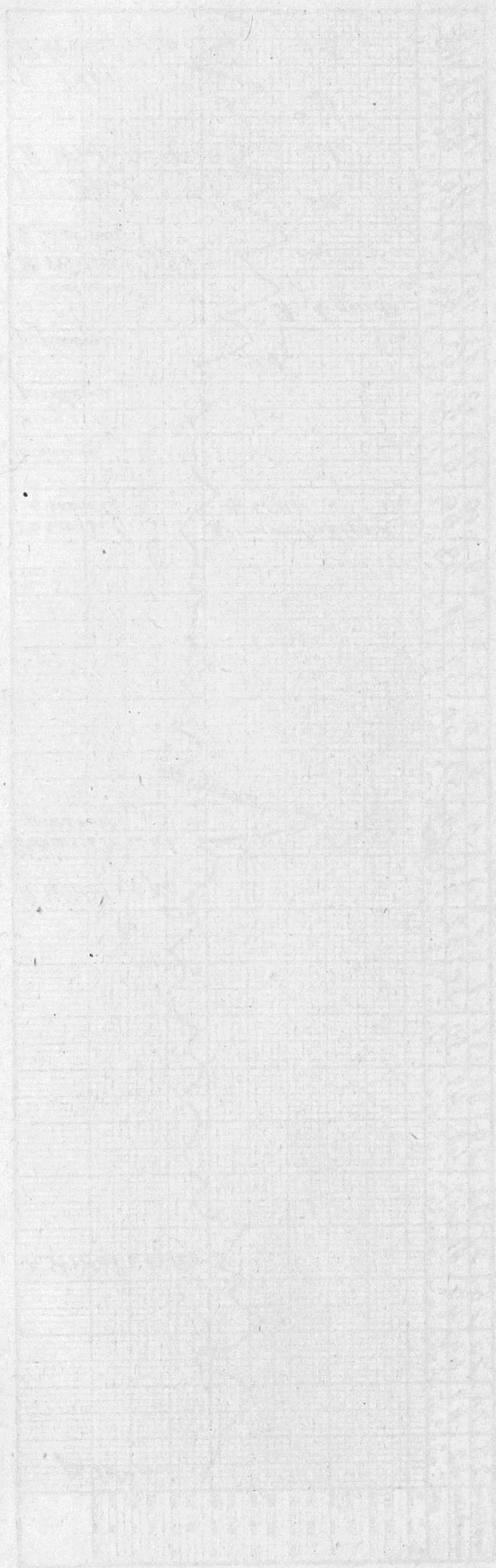
Ho fiducia che a questa mia osservazione seguiranno altre, le quali, è facile prevedere, non potranno essere numerose, se a me in tre anni ne è occorsa una sola.

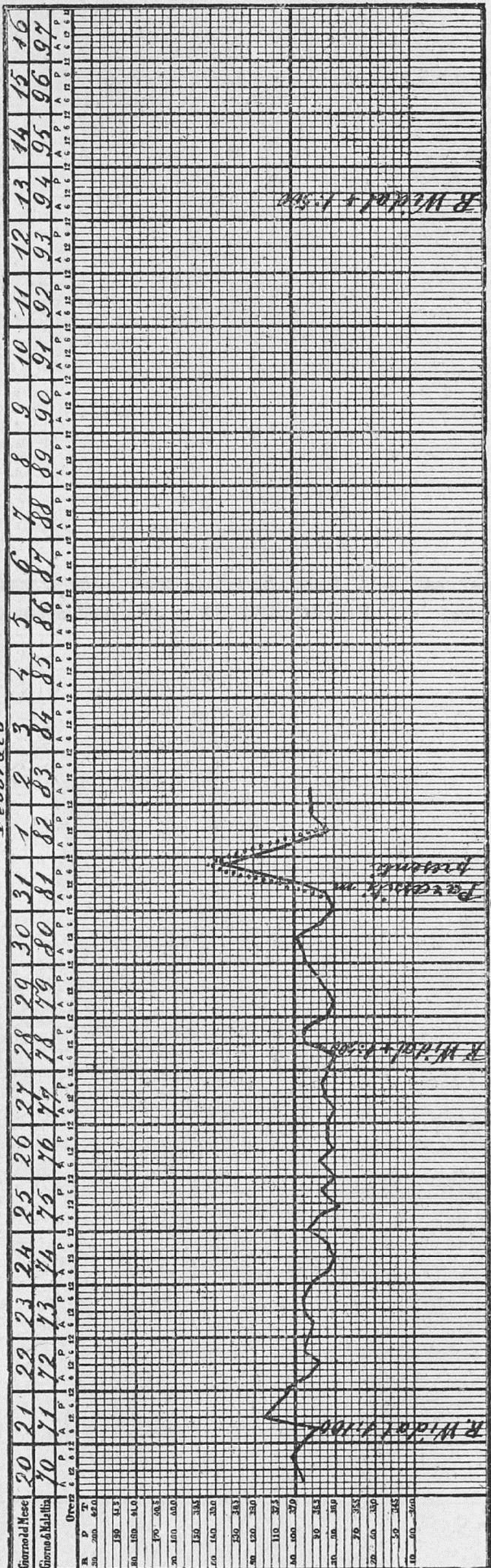
Tutte le precedenti, che si fondano su dati clinici soltanto o su dati clinici confortati da ricerche ematologiche unilaterali e incomplete, hanno un valore molto relativo. Si sa quanto l'infezione ebertiana sia proteiforme e come possa simulare l'andamento di altre infezioni compresa la malarica; e come, d'altra parte, l'istessa malaria ci possa trarre in inganno sotto la parvenza del tifo. Se poi le due infezioni s'innestano nell'istesso soggetto, allora le cause di errore e di confusione saranno anche maggiori. In questi casi la certezza dell'infezione malarica ci sarà fornita dall'esame del sangue o periferico o della milza: la certezza dell'infezione tifosa, dall'esame batteriologico fatto col succo della milza o col sangue delle papule (Nehfeld), o dalla reazione di Widal, purchè questa si presenti, come nel caso mio, in condizioni tali da non ammettere alcun dubbio sulla sua importanza diagnostica.



(Le parti punteggiate corrispondono agli attacchi di malaria).







(*Le parti punteggiate corrispondono agli attacchi di malaria*).

Tip. Nazionale di G. Bertero e C.

L. TRIMANI, *segr. resp.*

Anno VIII. Roma, ottobre 1901 Vol. VIII-M. (fasc. 11).

IL POLICLINICO

SEZIONE MEDICA

DIRETTA DAL

Prof. GUIDO BACCELLI

Direttore della Regia Clinica medica di Roma

SOMMARIO.

I.

OSPEDALE MILITARE DI ROMA

Direttore Tenente Colonnello Medico FERRERO DI CAVALLERLEONE

Sulla meningite cerebro-spinale epidemica

NOTE CLINICHE, BATTERIOLOGICHE ED ISTOLOGICHE

del Dott. G. B. MARIOTTI-BIANCHI, Tenente Medico.

(*Continuazione e fine; vedi fasc. 10*).

RICERCHE BATTERIOLOGICHE.

Lo studio batteriologico della meningite cerebro-spinale epidemica è stato fatto da moltissimi autori, con risultati non troppo concordi, talchè ancora non possiamo dire che tutti i dubbi siano cessati. Le ricerche furono in gran parte fatte con materiale raccolto dal cadavere, tuttavia già molti anni or sono il BOZZOLO metteva in evidenza la grande importanza dell'esame batteriologico del sangue, il quale in un caso molto oscuro gli permise di fare la diagnosi della malattia. Anche varie escrezioni e secrezioni furono cimentate; così vari tra cui il RIGHI proposero di ricercare l'agente morboso nell'urina, lo SCHERER nel muco-pus nasale. Ma tutti questi mezzi, come incapaci molte volte di darci dei risultati e viceversa capaci talora di trarci in errore, non possono avere un valore assoluto, e poichè la pratica della puntura lombare si è tanto generalizzata, tutti gli autori, o quasi, hanno compiuto in questi ultimi anni le loro ricerche sul liquido cefalo-rachidiano, e solo in casi eccezionali si è ricorso al materiale raccolto all'autopsia.

Spetta all'EBERTH il merito di aver costatato pel primo la presenza di diplococchi nell'essudato meningeo di un meningitico il quale era pure affetto da polmonite; ed egli ritenne di più che i diplococchi fossero gli stessi che aveva visto nel polmone e nella pleura.

Poco dopo il Bozzolo (1882) faceva notare i rapporti frequenti tra la polmonite, pleurite, pericardite, endocardite, e meningite cerebro-spinale, e riferiva di aver osservato in un caso una gran quantità di cocchi. Nello stesso anno il Medin aveva pure intravisto il rapporto tra la polmonite e la meningite, e si era spinto ancora più innanzi, emettendo l'ipotesi che la porta d'entrata del microrganismo sconosciuto per giungere alle meningi fosse la mucosa pituitaria. L'anno seguente (1883) il Leyden trovò in un caso un microrganismo che identificò al diplococco di Fränkel, ed uguale reperto ottenne il Senger.

Fino ad ora però trattavasi sempre di meningiti sopravvenute nei pneumonici e non di vere meningiti epidemiche. Nel 1884 Marchiafava e Celli studiando alcuni casi di meningite veramente epidemica, trovarono il diplococco lanceolato, ma non lo coltivarono. E solo due anni più tardi Foà e Bordoni Uffreduzzi descrissero l'agente parassitario rinvenuto in alcuni casi di meningite, di cui alcuni senza fatti polmonali, lo coltivarono, lo studiarono nelle sue proprietà patogene, concludendo che esso era niente altro che il diplococco di Fränkel. Le memorie dei due autori, completate in seguito da una serie non interrotta di lavori del Foà e della sua scuola, costituiscono uno studio veramente completo sulle proprietà di questo microrganismo, che venne da essi distinto in due varietà, specialmente a cagione della sede della loro azione patogena, e di cui una sarebbe il pneumococco, l'altra il meningococco. Per la scuola del Foà dunque la parola meningococco non starebbe a significare altro che la varietà del comune pneumococco che si ritrova nella meningite epidemica.

Lo stesso anno il Fränkel comunicava un caso di meningite e pulmonite in cui nel pus meningeo trovò il diplococco da lui descritto nelle polmoniti, e lo stesso reperto ebbe in tre casi simili il Silvestrini, che trovò il microrganismo anche lungo i nervi intercostali e suppose perciò che esso dai polmoni si trasmettesse alle meningi lungo i tronchi nervosi. In seguito ottennero risultati analoghi il Goldschmidt, il Netter, il Maragliano, Tizzoni e Mircoli, Hauser, il Bozzolo, il Renvers. Il caso del Bozzolo (1889) è sommamente interessante, perchè mise in rilievo l'importanza straordinaria che in alcuni casi può avere l'esame batteriologico del sangue, avendo egli soltanto con questo mezzo fatta la diagnosi in un caso oscurissimo. Nello stesso anno il Bonome in un caso di pleuro-polmonite e meningite trovò un diplococco che forse era una varietà del diplococco pneumonico.

Così la etiologia della meningite cerebro-spinale nei pneumonici, come pure della forma epidemica, pareva nettamente stabilita su solide basi; era il diplococco pneumonico che invadendo le meningi, dava luogo all'essudato fibrino-purulento caratteristico. Ma l'accordo fu di breve durata. Già Neumann e Schäffer su 4 casi trovarono in un solo il diplococco, e degli altri 3 in uno non ottennero alcun microrganismo, in un altro lo streptococco piogeno, nell'ultimo un bacillo del gruppo del coli. In seguito furono trovati vari microrganismi, ma mi limiterò a ricordarne alcuni.

Nel 1888 il Bonome isolò in vari casi durante un' epidemia uno streptococco speciale, che egli chiamò *str. meningitidis*, e che egli stesso dice per alcuni ca-

ratteri simile al diplococco pneumonico. Le vedute del Bonome furono combattute dal Bordoni Uffreduzzi, il quale ritenne che esso non fosse altro che il comune diplococco, un po' modificato, ed oggi la maggior parte degli autori sono di quest'opinione. Nel 1893 il Centanni descrisse un altro microrganismo speciale, un bacillo questo, che egli chiamò *b. aërogenes meningitidis;* ma nessun altro, che io sappia, lo ha più isolato dopo di lui. È da tenere qui parola di alcuni casi del Leyden, di Engel-Reimers, del Leggat, dello Sliénon, in cui la meningite fu attribuita a infezione gonorroica. Molto probabilmente però in qualcuno di essi non si trattava che di concomitanza; più circospetto il Fürbringer in un caso simile anzichè venire alla stessa conclusione, mercè accurate ricerche si convinse che la meningite era dovuta al meningococco di Weichselbaum, il quale se microscopicamente può somigliare al gonococco, pure se ne distingue per un complesso di caratteri che furono bene messi in evidenza dal Kiefer e che garantiscono da ogni errore.

Molto interessante è il reperto ottenuto in 4 casi, aventi la forma di piccola epidemia di quartiere, dal Bono nel 1898. In essi fu riscontrato lo stafilococco aureo, la cui porta d'ingresso era stata la gola, essendosi osservata in tutti e quattro i casi tonsillite necrotica.

È dunque assodato che anche altri microrganismi (1) possono dare la meningite cerebro-spinale, anche in forma epidemica, e ciò senza contare i casi in cui fu riscontrato, ad esempio, il bacillo del tifo, il diplobacillo di Friedländer, ecc. (2). Ma tutti questi erano fatti isolati, o piccole epidemie di poca importanza. Fu il lavoro del Weichselbaum del 1887 che diede origine a una discussione non ancora chiusa sull'argomento. In quell'anno egli descrisse un microrganismo, che aveva isolato in 6 casi di meningite cerebro-spinale purulenta, e gli diede il nome di *diplococcus intracellularis meningitidis*. È vero che i suoi casi non rappresentavano una vera forma epidemica, e che egli stesso in altri individui trovò il diplococco di Fränkel, ma in ogni modo è questa la prima esatta descrizione del microrganismo che in seguito ha ricevuto il nome dello scopritore. Da allora una serie numerosa di osservatori, specialmente tedeschi, confermò ed ampliò gli studi del Weichselbaum. Il Goldschmit da un bambino ottenne un diplococco molto simile all'intracellulare, ma crescente in gelatina a 20°; l'Edler nel 1888 ebbe risultati analoghi a quelli del Weichselbaum, e lo stesso anno in Italia De Blasi e Russo Travali in un caso trovarono lo stesso microrganismo. Col lavoro di Jäger pubblicato nel 1895 comincia il periodo più fecondo su tale argomento. Egli rinvenne il diplococco intracellulare in casi veramente epidemici, ne studiò esattamente le proprietà, ne intuì il modo di diffu-

(1) Sono stati descritti anche dei casi di meningite da influenza, ma nelle epidemie di influenza che abbiamo avuto in questi ultimi anni in Roma non mi è stato dato di osservarne alcun caso. È opportuno però ricordare la possibilità delle polioencefaliti emorragiche acute da influenza, nelle quali, come ha ben messo in evidenza il Bozzolo, la diagnosi differenziale da una vera meningite può essere straordinariamente difficile, ove specialmente non si ricorra alla puntura lombare.

(2) Zupnik, Pfaundler, Kister avrebbero trovato anche altri diplococchi diversi da quelli di Fränkel e di Weichselbaum; molto probabilmente però essi hanno solo il valore di varietà.

sione e di emigrazione per la mucosa nasale, e sostenne che il diplococco di FRÄNKEL non poteva esser causa, che di casi sporadici, allo stesso modo come lo streptococco ed altri microbî.

L'anno stesso lo SCHERER, ripetendo le ricerche di JÄGER sul muco nasale dei meningitici, venne alla medesima conclusione, che cioè la porta d'entrata del virus per giungere alle meningi fosse rappresentata dalle fosse nasali, ed anzi ritenne che il trovare i meningococchi di WEICHSELBAUM nel muco nasale fosse un mezzo diagnostico di grande valore.

Così per opera specialmente del WEICHSELBAUM, dello JÄGER e dello SCHERER un nuovo microrganismo era stato scoperto, descritto e ritenuto quale agente della meningite cerebro-spinale epidemica. Dopo di allora HEUBNER, PETERSEN, FINKELSTEIN, KIEFER, FÜRBRINGER, HOLDHEIM, LEYDEN stesso in un caso; HUBER, SCHWARZ, SCHIF, STÖLTZNER, LENHARTZ, FRONZ, BERGHINZ, KRÖNIG, STILL, STEWART and MARTIN, MÜLLER, URBAN, NOLEN, THIELE, TANTZEN, MAYER, BASSOE, BESANÇON, GRIFFON, in America COUNCILMAN, MALLORY and WRIGHT, GRANDY, in Italia il COMBA, e il CONCETTI in alcuni casi, e recentemente il FABER a Copenaghen, rinvennero lo stesso microrganismo, e la maggior parte ritennero che esso era la causa ordinaria della meningite sì epidemica che sporadica. D'altro canto non mancarono autori che a questo microbio negarono l'importanza assoluta che gli era data, e tra questi ricorderò lo STADELMANN, che recentemente ha sostenuto non essere il diplococco intracellulare una specie ben definita.

Così pure l'HÜNERMANN ritiene che non si possa a questo micrococco attribuire un'importanza assoluta nella etiologia della meningite cerebro-spinale. Frattanto i sostenitori del diplococco di Fränkel traevano dalle opposizioni nuove forze e i casi di meningite in cui esso era da ritenersi l'agente causale della malattia crescevano sempre più. Il MONTI, il BANTI, il BELFANTI, il DEBOVE, HOLT e PRUDDEN, MIRTO, PANIENSKI, KLEMPERER (dalle vescicole di herpes labialis), GRASSET, MALENCHINI, QUADU, RIGHI, JEMMA, GALLIARD (1) e molti altri hanno ottenuto in casi di meningite cerebro-spinale sporadica ed epidemica il diplococco lanceolato. Tra queste opposte tendenze lo CHANTEMESSE riferiva di aver trovato in un caso un diplococco diverso dal lanceolato e dall'intracellulare, ma dalla descrizione che egli ne dà, appare molto probabile che si tratti di un diplococco di Fränkel leggermente modificato

Come si vede le opinioni sono tutt'altro che concordi, tanto è vero che il WOLF nel 1897 trovava che delle meningiti di cui aveva avuto cognizione nella letteratura il 44.25 % era di origine pneumococcica e il 34.8 % era dovuto al diplococco intracellulare.

Sicchè le cose oggi stanno a questo punto: per alcuni (FOÀ ed altri) la meningite cerebro-spinale epidemica e sporadica sono dovute al diplococco di Fränkel. Così il FOÀ nel 1897 riferiva che in 95 meningitici sezionati nel suo Istituto nel triennio 1885-87 sempre, senza eccezione, rinvenne il diplococco di Fränkel. Per altri la meningite cerebro-spinale epidemica o sporadica, purchè

(1) Il SIKORA in un suo recente lavoro (*Presse méd.*, 1899, n. 67) si mostra pure dell'opinione degli autori citati, e dà una grande importanza al diplococco di Fränkel.

non metapneumonica, rappresenta un'infezione da diplococco intracellulare. Tra questi due estremi vi sono poi degli intermedi, rappresentati da due speciali tendenze. Secondo l'una (Fränkel, Stadelmann, Righi (1), ecc.) si deve ammettere che sì il diplococco lanceolato, come l'intracellulare siano capaci di produrre la meningite; secondo l'altra infine (e di questa è principale sostenitore il Netter nella serie numerosa delle sue comunicazioni) l'agente specifico della meningite è il diplococco lanceolato, e il meningococco di Weichselbaum è da ritenersi come una varietà del primo, e non come una specie a sè. Il Netter infatti afferma che da un diplococco intracellulare si può ottenere il pneumococco tipico, e che quello è da considerarsi una forma degenerata di questo. Egli ha trovato frequentemente l'uno e l'altro, ed inoltre un cocco a catene che sarebbe anche esso una varietà del pneumococco (2).

Data questa disparità di opinioni ho pensato non fosse privo d'importanza lo studiare accuratamente dal lato batteriologico i casi di meningite cerebro-spinale epidemica occorsimi. Non mi nascondo che tale studio poteva essere più completo, ma tuttavia non mi sembra inutile il riferirne i risultati. Le ricerche vennero eseguite in 5 dei casi che ho descritti.

Il caso IV essendo pervenuto a guarigione e la puntura lombare non avendo dato esito a liquido, le ricerche batteriologiche non si poterono fare. Negli altri casi il materiale di ricerca venne preso: due volte all'autopsia, eseguita *pochissime* ore dopo la morte, e le rimanenti tre volte per mezzo della puntura lombare. Nei casi II e III in cui il materiale venne raccolto dall'autopsia feci col pus meningeo vetrini numerosi e culture in agar, brodo, gelatina e siero di sangue. Nei casi (I, V e VI) in cui la puntura lombare diede liquido, cominciai dal farne cadere parecchie goccie, con tutte le cautele antisettiche, in tubi di brodo e di agar a becco di flauto, poi raccolta una discreta quantità di liquido in tubi sterili, lo lasciai sedimentare e dal sedimento presi il materiale per l'esame batterioscopico. Non mi occupo degli altri particolari di tecnica, perchè a tutti noti, e passo subito a descrivere i risultati ottenuti. Da tutti i cinque casi studiati, senza eccezione, ottenni lo stesso microrganismo, allo stato di purezza, come potei costatare all'esame microscopico, e pel fatto che mai una cultura anche in brodo presentò inquinamenti di sorta. In genere esso non era molto abbondante, ma tuttavia era facile vederne parecchi in ogni campo del microscopio. Presentavasi in forma di diplococco, mai lanceolato, spesso rotondo, più spesso ancora in forma di chicco di caffè. La sua grandezza era alquanto variabile, poichè si potevano vedere alcuni cocchi grossi vicini ad altri più piccoli. Alcuni erano liberi, la massima parte però erano fagocitati, ed era facile trovare delle cellule purulente, che contenevano nel loro interno tre, quattro e più coppie di elementi.

(1) Il Righi però avanza anche il dubbio che possa aver ragione il Netter, e che ulteriori studi possano dimostrare che il diplococco di Weichselbaum e quello di Fränkel siano varietà di una stessa specie.

(2) Nel Congresso internazionale di Parigi si è trattata anche questa questione. Il Netter si è mostrato della sua solita opinione, ma il Mya ha sostenuto, e credo con maggior fondamento di vero, che il diplococco di Fränkel e quello di Weichselbaum sono due microrganismi affatto distinti.

Ciò che non ho potuto mai osservare si è che il microrganismo avesse invaso il nucleo, come afferma lo JÄGER, il quale ne fa un carattere distintivo dal gonococco. Si colorava abbastanza bene coi colori di anilina, e specialmente buoni preparati si ottennero col bleu alcalino di Löffler; col Gram si decolorava completamente. Il solo criterio batterioscopico faceva già dunque credere che con molta probabilità si trattasse del diplococco intracellulare. La sua forma, l'essere per lo più contenuto nelle cellule purulente, e lo scolorarsi col Gram sono caratteri abbastanza importanti perchè il sospetto fosse fondato. È da notare tuttavia che questi caratteri non sono assoluti. Ricordo, per esempio, che vari autori hanno insistito sulla variabilità di grandezza del microrganismo, e sulla incostanza della forma speciale, a chicco di caffè. Io stesso, come ho detto, ho osservato, anche nello stesso caso, questa variabilità di forma e di grandezza. Anche il trovarsi intracellulare non è regola assoluta; infatti il COMBA in 2 casi trovò che il diplococco era estracellulare, ed in un caso interessantissimo lo trovò estracellulare nelle prime quattro rachidocentesi, intracellulare in seguito. Quanto al modo di comportarsi col metodo di Gram, ho già detto che io l'ho trovato sempre non resistente. Su questo punto lo JÄGER non consente col WEICHSELBAUM, poichè l'ha visto resistere a tale metodo di colorazione, e così pure recentemente il CONCETTI, HEUBNER, FINKELSTEIN, MICHAELIS ed anche HOLDHEIM ottennero risultati incostanti, e conclusero che questo carattere non poteva servire per la diagnosi differenziale. Risulta da questo complesso di fatti che sui caratteri batterioscopici non bisogna far troppo a fidanza per la diagnosi. Tuttavia quando si abbia la forma speciale, la presenza più o meno costante nell'interno delle cellule, e lo scoloramento col Gram, ritengo che l'insieme dei tre caratteri abbia un valore reale, se non assoluto.

Il criterio batterioscopico però se può servire quando si tratti di esaminare il materiale tratto dalle meningi, sia all'autopsia, sia colla puntura lombare, non credo possa dare risultati soddisfacenti quando si tratti di esaminare il muco-pus nasale. A questo riguardo credo che lo SCHERER sia stato troppo assoluto. Prima di tutto la flora della mucosa nasale è tutt'altro che semplice, e non sarebbe strano che altri microrganismi potessero dare l'apparenza di meningococchi, e trarre in errore l'osservatore. Ma dato pure che nessun altro microrganismo assumesse tale aspetto, credo che il criterio di SCHERER non possa avere un'importanza decisiva. Egli ritiene che siano caratteristici i casi in cui si trovino leucociti contenenti tre o quattro diplococchi.

Orbene lo SCHIFF trova nel muco nasale i meningococchi tipici in un caso di meningite tubercolare, in casi di rinite cronica, come pure nei sani, e in tre casi riesce a coltivarli; ed altri ancora, tra cui l'HEUBNER, in 12 bambini, hanno trovato le forme descritte dallo SCHERER nei sani e in individui affetti da varie malattie. Il NETTER è lungi dall'attribuire a questo mezzo diagnostico una grande importanza e mette in rilievo la variabilità della flora nasale. Io ho fatto l'esame del secreto nasale nel solo caso V e potei costatare nettissimamente le figure descritte dallo SCHERER. In seguito a ciò volli ricercare se anche in altre malattie si potessero avere risultati simili, e da molti casi di morbillo e influenza

in cui si aveva abbondante secrezione nasale muco-purulenta feci vetrini nel modo indicato dallo Scherer. Non sempre ottenni risultati favorevoli, ma in alcuni casi, e specialmente nel morbillo ottenni figure assolutamente tipiche, costituite da cellule purulente in cui si vedevano tre, quattro, cinque paia di cocchi, rotondi o schiacciati, scolorantisi col Gram. In un caso anzi i cocchi erano tanto caratteristici che si sarebbe potuto credere un preparato di pus blenorragico. Da tutto ciò risulta o che altri microrganismi possano assumere nel muco nasale forma e disposizione analoghe al meningococco, o (ciò che è molto verosimile anche per le culture ottenute dallo Schift) che il meningococco sia ospite frequente, se non abituale, delle vie nasali. Si capisce che in un caso o nell'altro il reperto dello Scherer nel muco nasale non può avere valore diagnostico.

Tornando alle ricerche batteriologiche eseguite nei miei casi di meningite, dirò che un altro carattere che talora, ma non sempre, ho rilevato, è la presenza di un alone, di una specie di capsula intorno al diplococco. Ad essa non potrei attribuire un grande valore, poichè pare che non si tratti di una vera capsula, non avendo i caratteri di quella, ad esempio, del pneumococco. Del resto la sua presenza è molto incostante, perchè ci si possa fondare un criterio diagnostico.

Ed ora passiamo ai caratteri culturali del microrganismo. Io non farò certo la descrizione di tutti i caratteri, parendomi ciò superfluo dopo quanto ne hanno scritto altri, e specialmente il Righi recentemente. Dirò solo poche cose su ciò che ho rilevato di più interessante.

In tutti i 5 casi da me esaminati il microrganismo si è comportato in modo abbastanza uniforme, cosa che contrasta un po' con le differenze che si riscontrano leggendo le varie descrizioni che ne sono state date. Così per esempio, io ho ottenuto sempre lo sviluppo del parassita in agar semplice e glicerinato, ciò che non è stato possibile al Kister e all'Huber. Questa relativa uniformità di sviluppo del parassita in tutti i miei casi potrebbe però spiegarsi riflettendo che si trattava di un'unica epidemia, e quindi con probabilità di una sola razza (come dicono i francesi) del microrganismo.

Per le culture su mezzi solidi ho usato la gelatina, l'agar semplice e glicerinato e il siero umano. In gelatina a 20° non si è mai avuto alcuno sviluppo, il che se concorda con ciò che hanno ottenuto moltissimi autori, contrasta invece con la osservazione di altri, come recentemente il Concetti, che videro il diplococco crescere più o meno bene anche in gelatina alla temperatura ambiente. Per le culture in agar e in siero a becco di flauto nei casi in cui il materiale fu preso all'autopsia usai il metodo del Banti, diluendo cioè il materiale nell'acqua di condensazione: nei casi in cui feci la puntura lombare ho già detto che lasciai cadere alcune gocce di liquido nei tubi, il che veniva ad essere in fondo lo stesso metodo del Banti applicato alla circostanza speciale. Ho sempre notato che nella prima cultura ottenuta dall'organismo lo sviluppo è lento, e presso a poco uguale nei tre mezzi suddetti. Dopo 24 ore era ben raro di osservare uno sviluppo qualsiasi. Le facoltà saprofitiche però crescevano nei successivi trapianti, ed allora anche dopo 24 ore si osservava lo sviluppo del parassita.

Dopo 48 ore ho osservato sempre una lunula biancastra piccolissima al margine superiore dell'acqua di condensazione, sulla superficie dell'agar.

Questo modo di iniziarsi della cultura sempre in contatto coll'acqua di condensazione farebbe supporre che il microrganismo per svilupparsi abbia bisogno di un grado notevole di umidità. Al terzo giorno la lunula è cresciuta e sulla superficie dell'agar qua e là si cominciano a vedere le colonie isolate. Dopo 4 o 5 giorni si nota sulla superficie dell'agar, al disopra dell'acqua di condensazione una patina bianco-grigia, umida, non molto spessa, poco rilevata che si prolunga in altezza 5 o 6 millimetri. Contemporaneamente le colonie isolate si sono ingrandite e ricordano le efflorescenze biancastre, a bottoncino, descritte già dall'Holdheim. In seguito lo sviluppo si arresta e le colonie tendono ad assumere un colorito leggermente bruno.

In fondo all'acqua di condensazione, nel cul di sacco formato dall'agar si nota un deposito bianco, grumoso, non abbondante. Trasportando in agar semplice o glicerinato la cultura così ottenuta, si ha lo sviluppo della pellicola descritta dagli autori e su cui non vi è nulla da aggiungere.

Mettendo a 37° il liquido torbido estratto colla puntura lombare, si osserva dopo qualche tempo la formazione di un vasto coagulo sospeso, largo, abbastanza denso. Alla superficie del liquido e del coagulo, dopo 3 o 4 giorni si osservano alcuni punticini biancastri che vanno allargandosi. Sono colonie che raggiungono al più mezzo millimetro di diametro, isolate, bianche, convesse, aderenti colla loro base al coagulo, non vischiose.

In seguito moltiplicandosi e ingrandendosi, si fondono insieme e danno come una sottile pellicola, che rimane sempre limitata alla sommità del coagulo, e non si estende all'infuori. Quindi tra essa e la parete del tubo rimane un cercine libero. In fondo al tubo si forma uno scarsissimo deposito. Tutto ciò dimostra che se il microrganismo può vegetare anaerobicamente (Comba), pur tuttavia diventa anaerobio per necessità, e d'ordinario ha bisogno di notevole quantità di ossigeno. Quanto allo sviluppo in brodo e su piastre di agar, non ho nulla da aggiungere a quanto hanno messo in evidenza gli autori che se ne occuparono. Anch'io ho potuto rilevare la scarsa vitalità del microrganismo. Solo nel caso VI, esso era vivente dopo 15 giorni, e trapiantato, diede luogo a scarso sviluppo. Negli altri casi, se i trapianti non si facevano più spesso, il microrganismo si esauriva e si spegneva. Ciò del resto corrisponde perfettamente al concetto di parassita stretto, che si ha di questo agente morboso. È inutile aggiungere che l'aspetto e il modo di comportarsi, rispetto alle sostanze coloranti era lo stesso pel parassita ottenuto dalle culture o dall'essudato.

Solo in quelle era più frequente osservare tetracocchi, cortissime catene, o ammassi di pochi individui, cosa questa che era da supporsi a priori.

Un fatto che non può non recar meraviglia nella letteratura del microbio in parola è lo scarso potere patogeno di esso pei comuni animali da esperimento. È vero che molti l'hanno trovato virulento, ma molti altri non sono riusciti ad uccidere i conigli, le cavie, i topolini. Il Comba per esempio in un caso iniettò le culture e il liquido cefalo-rachideo alle cavie, conigli, topolini, passeri, frin-

guelli, in tutte le cavità (dura madre, pleura, peritoneo) e nel sottocutaneo, senza avere la morte di un solo animale. Anche in altri tre casi il risultato delle inoculazioni fu negativo. Anch'io ho fatto alcuni esperimenti, non molto numerosi, col microrganismo isolato da ogni singolo caso. Gli animali adoperati furono conigli e cavie, non avendo a mia disposizione dei topolini. In genere gli animali sopportarono abbastanza bene le inoculazioni sottocutanee sia di liquido cefalo-rachidiano, sia di culture ottenute da tutti i cinque casi. I conigli e le cavie non mostravano alcun segno di sofferenza e continuarono a vivere e a crescere normalmente.

A questa regola ho notato due sole eccezioni, rappresentate da due conigli, uno inoculato con culture ottenute dal caso II, e l'altro con quelle avute dal caso VI. Il primo coniglio dopo l'iniezione praticata sotto la cute del dorso stava benissimo, mangiava, correva per la gabbia. Ma dopo varî giorni (circa 5-6) notai che sul luogo dell'iniezione si era formata una tumefazione che andò lentamente crescendo, e non si accompagnò ad elevazione termica generale. Dopo circa 10 giorni il tumore era fluttuante, ed apertolo con tutte le cautele antisettiche, ne feci numerosi preparati e culture usando quantità notevole di materiale. Sì gli uni che le altre furono negativi non avendo potuto osservare alcun microrganismo. Il contenuto del tumore era costituito da pus candido, denso, vischioso. Il coniglio era molto dimagrato, e dopo 22 giorni dell'iniezione morì in stato di vero marasmo (1).

La necroscopia diede risultati negativi. In questo caso era il diplococco di WEICHSELBAUM che aveva prodo to l'ascesso e la morte, o erano altri microrganismi accidentali? Non potrebbe dirsi con sicurezza, perchè se da un lato negli altri conigli non si ebbe questo risultato, dall'altro è da notare che dal pus non si sviluppò nessun altro microrganismo. È poi da avvertire che in questo caso la cultura adoperata per l'inoculazione proveniva da un primo trapianto dal pus meningeo, ed era recentissima.

Il secondo coniglio fu inoculato con cultura ottenuta dal caso VI, pure sotto la cute del dorso. Esso stette abbastanza bene nei giorni successivi; ma dopo 15 giorni circa notai al luogo dell'innesto un lieve infiltramento del sottocutaneo, che andò crescendo lentamente per una diecina di giorni, non fu mai fluttuante poi cominciò a regredire per sparire del tutto. Il coniglio aveva sempre mangiato, ma era molto dimagrato. Il 12 aprile era stata fatta l'iniezione; il 22 giugno si trovò morto. Da gm. 2570 era ridotto a pesare gm. 1580. All'autopsia nulla di apprezzabile in alcun organo, nè al luogo dell'innesto.

Questi due esperimenti adunque, senza avere un valore assoluto, parrebbero attestare nel diplococco di WEICHSELBAUM la capacità di produrre infezioni a decorso subacuto, infiltramenti e suppurazioni del sottocutaneo. Il fatto più interessante in questa sua azione sarebbe la produzione di sostanze tossiche capaci di determinare un vero marasma e da ultimo la morte. Parrebbe inoltre che la vitalità del microrganismo si estingua assai presto. Infine è da concludere che

(1) Il risultato negativo delle culture può dipendere o da uno scarsissimo numero di parassiti, o da che questi, poco vitali e poco numerosi, avevano finito coll'esaurirsi.

i comuni animali da esperimento sono d'ordinario molto resistenti all'azione di questo parassita, non essendo esso capace per iniezione sottocutanea di produrre delle infezioni acute. Le cavie anzi pare che siano assolutamente refrattarie per questa via. Avrei voluto tentare di esaltare la virulenza delle culture ottenute, ma ciò non mi riuscì perchè il germe presto si estingueva.

Oltre alla via sottocutanea, ho tentato la via sottodurale, e con ciò ho prodotto sempre la morte dei conigli in 2-3 giorni, senza però che mi riuscisse di produrre una meningite vera e propria. Ottenni anche talora fenomeni di paresi e i conigli morirono con forte contrattura dei muscoli della nuca. L'esame del liquido meningeo non mi fece rilevare microrganismi, ma le culture furono positive. Dal sangue del cuore non ottenni sviluppo di germi.

Come si vede i risultati dei miei esperimenti concordano nelle linee generali con quelli degli altri sperimentatori. Il diplococco di Weichselbaum è poco patogeno, a meno che non si inietti sotto la dura, ove però non determina una vera meningite.

***

Ed ora torniamo al punto d'onde siamo partiti. Il microrganismo che io ho isolato è senza dubbio il diplococco intracellulare del Weichselbaum: i caratteri morfologici e culturali e il comportamento colle sostanze coloranti non lasciano alcun dubbio in proposito. Ma questo microrganismo è l'agente specifico della malattia? È desso il solo? Ed inoltre, è una specie a sè, o una varietà, una razza del diplococco di Fränkel? Circa l'ultimo quesito io, col Comba e con molti altri, sono d'avviso che non si possa ritenere il diplococco intracellulare per un pneumococco più o meno modificato.

Vi sono differenze troppo nette per l'aspetto, il modo di colorarsi, e di svilupparsi, per farmi ritenere che si tratti di una specie affatto distinta dal pneumococco.

E se il Netter ha giustamente creduto che le differenze fossero scarse, ciò dipende dal fatto che, come ha ben dimostrato il Comba, con tutta probabilità il microrganismo isolato dal Netter in vari casi nel 1898 era appunto un pneumococco modificato, ma non un diplococco intracellulare. Per l'aspetto diverso adunque, pel diverso modo di reagire al Gram, il diverso sviluppo nei mezzi ordinari di cultura, la diversa maniera di comportarsi coi sieri di coniglio e di uomo (Besançon) e infine la diversa azione patogena, credo di poter asserire con fondato giudizio che si tratti effettivamente di due specie distinte, delle quali tuttavia l'una (il diplococco di Weichselbaum) è bene ricordare che presenta una certa instabilità in molti dei suoi caratteri.

Il diplococco intracellulare è l'agente specifico della malattia? Nei miei casi credo di poterlo assicurare con certezza, non avendo trovato alcun altro microrganismo associato (1). E che in tutti mi fosse potuto sfuggire il pneumococco, è un'ipotesi per lo meno azzardata (2). Lo stesso afferma il Comba e tutti gli

(1) Fa eccezione il caso V in cui vi era associato il bacillo della tubercolosi.

(2) Recentemente il Labbé (Gaz. d. hôpitaux) ha avanzato l'ipotesi che il meningococco non sia l'agente specifico, il quale potrebbe essere sconosciuto. Credo tale idea almeno indimostrabile.

altri autori che ci precedettero. D'altro lato osservatori coscenziosi e valentissimi come il Foà, il Righi, e tanti altri asseriscono di aver rinvenuto il pneumococco, e sulle loro asserzioni non è possibile avanzare il menomo dubbio.

La questione dunque pare abbastanza facile a comporre, e l'ipotesi che sì l'uno che l'altro microrganismo siano capaci di produrre delle epidemie di meningite acquista un valore, direi quasi, di realtà. Del resto ciò non fa meraviglia. Ambedue i germi sono ospiti abituali delle prime vie aeree e digerenti. Ambedue vi si trovano dotati di virulenza notevole. Pare certo che la mucosa pituitaria sia la porta d'ingresso per giungere alle meningi. Che più? È molto ben comprensibile che ambedue possano produrre la meningite cerebro-spinale, sia sporadica, sia ep demica, quando le cause necessarie all' insorgere dell'epidemia si presentino.

Un'ultima parola debbo aggiungere a proposito del caso V. In esso trattavasi di una forma mista, tubercolare e cerebro-spinale; casi analoghi hanno osservato il Netter recentemente, e l'Heubner. Questi casi debbono farci pensare a non attribuire un valore preponderante e assoluto all'esame batteriologico del liquido estratto colla puntura lombare.

Nel mio caso esso ci avrebbe detto trattarsi di meningite cerebro-spinale e la prognosi che avremmo fatta sarebbe stata meno grave di quel che si doveva.

Concluderò perciò col dire che la batteriologia dà quel che può dare, non oltre, e che noi dobbiamo limitarci a questo, senza pretendere di forzarle la mano.

RICERCHE ISTOLOGICHE.

Lo studio delle lesioni istologiche nella meningite cerebro-spinale ha tentato pochissimi autori, e le loro ricerche per lo più furono frammentarie e incomplete, forse perchè la maggiore attenzione degli osservatori veniva attratta dalla clinica e dalla batteriologia.

Uno di quelli che per primo se ne occupò fu lo Strümpell (1882), il quale trovò piccole emorragie, piccoli focolai purulenti, accumuli linfoidi lungo i vasi nella sostanza cerebrale e nel midollo. In quattro dei 30 casi da lui studiati, osservò anche ascessi cerebrali di un certo volume.

Più tardi lo Schultz in tre casi in cui le meningi sottili macroscopicamente non presentavano alterazioni apprezzabili, rinvenne istologicamente una abbondante infiltrazione linfoide intorno ai vasi delle meningi ed anche nella sostanza nervosa.

Il Marinesco in due casi di polmonite, trova nelle meningi e nel midollo i diplococchi di Fränkel.

Questo reperto, unito alle lesioni istologiche riscontrate dimostra che con molta probabilità si trattava di una vera forma di meningite cerebro-spinale metapneumonica, la quale erasi da poco iniziata quando avvenne la morte.

Comunque sia, il Marinesco trovò infiltrazione leucocitaria notevole della pia madre, la quale infiltrazione si propagava lungo i vasi nella sostanza nervosa. Anzi nel secondo caso trovò fatti di vera vascolite nei piccoli vasi delle corna anteriori.

Councilmann, oltre le infiltrazioni purulente nelle meningi, trovò spesso una infiltrazione perivascolare a focolaio in forma di rammollimenti o di emorragie, nella sostanza bianca, come pure nella grigia.

Il Dreher trova in un caso di meningite purulenta fatti di vascolite e perivascolite nell'interno della sostanza nervosa, pachimeningite e leptomeningite, e in un punto del midollo dorsale un piccolo ascesso.

*
* *

Come si vede, quantunque nella bibliografia mi siano forse sfuggiti altri lavori, pur tuttavia risulta che le ricerche sono scarse e incomplete; è perciò che ho creduto opportuno studiare istologicamente i casi che mi sono occorsi. Le ricerche vennero eseguite su quattro dei sei casi descritti e cioè sui primi tre e sul VI; ho lasciato da parte il V, perchè essendo un caso di infezione mista potevo correre il rischio di attribuire all'infezione cerebro-spinale quello che invece era dovuto alla tubercolare.

Nei quattro casi che ho studiato, ho cercato più che altro di osservare quali lesioni esistessero nelle cellule nervose non tralasciando peraltro lo studio delle fibre e delle meningi.

Seguendo quest'ordine di idee, di ogni caso ho preso dei pezzi di corteccia cerebrale in varii punti, di cervelletto, di bulbo e di midollo a varie altezze. Questi pezzi venivano fissati in Müller, in alcool, in sublimato.

I metodi da me usati furono la colorazione al carminio alluminoso e quello di Nissl. Nel 1° e nel 6° caso usai anche il metodo di Marchi e quello di Pal. Debbo a questo punto notare, specialmente a proposito del metodo di Nissl, che i pezzi erano sempre freschissimi, perchè l'autopsia fu in ogni caso praticata prestissimo.

Pur tuttavia nell'interpretazione dei risultati bisognerà tener calcolo delle poche ore trascorse dalla morte all'autopsia e delle numerose ricerche, specialmente di Autori italiani, sulle alterazioni cadaveriche delle cellule nervose rilevabili col metodo predetto.

Da una serie straordinariamente numerosa di preparazioni ho potuto rilevare alcuni fatti che descriverò brevemente.

In tutti i casi studiati le meningi sottili mostrarono importanti alterazioni; presentavano una fortissima infiltrazione purulenta; i vasi erano dilatati, ripieni di sangue, e qua e là si notava emigrazione di globuli rossi al di fuori dei vasi, in modo da costituire piccoli focolai emorragici. Queste alterazioni si ripeterono in grado maggiore o minore in tutti i casi, e in tutta l'altezza dell'asse cerebrospinale. È interessante a questo proposito notare che col metodo di Weigert per

la fibrina, non giungendo a decolorazione perfetta, ed esaminando poi con un forte ingrandimento le preparazioni, si vedevano i diplococchi di Weichselbaum nell'interno delle cellule purulente.

Circa le lesioni della sostanza nervosa, ecco ciò che ho potuto osservare.

Col *carminio* in tutti i casi notasi una certa infiltrazione parvicellulare diffusa; essa è più manifesta nel caso III, mentre è più lieve nel caso II. I vasi sono sempre dilatati, sebbene in grado più o meno forte.

Le guaine linfatiche perivasali sono dilatate, talora vuote, talora invece ripiene di un numero più o meno grande di leucociti; si osservano talora, specialmente nella sostanza grigia cerebrale, dei veri focolari emorragici, d'ordinario piccolissimi. Essi erano più numerosi nel caso I. Anche gli spazi linfatici pericellulari sono d'ordinario più ampii che normalmente. Quanto alle cellule in generale col carminio non si rilevano alterazioni molto notevoli.

Sia le cellule della corteccia, come quelle dell'asse midollare si colorano abbastanza bene. È frequente trovare il protoplasma leggermente granuloso. Talora il protoplasma si colora male, resta pallido, e i prolungamenti appaiono varicosi. Ho anche notato, ma raramente, la scomparsa di alcuni o di tutti i prolungamenti; questo fatto era più frequente nel caso II, ove talora le cellule assumevano un aspetto di pera, con lungo picciuolo varicoso. Nel caso III invece le cellule motrici del midollo assumevano per lo più intensamente il carminio, e talora il protoplasma appariva costituito da grossi granuli colorati in rosso scuro, risultandone, in rosso, un aspetto analogo a quello che ha in bleu una cellula normale colorata col Nissl; è da avvertire però che i granuli erano irregolarissimi per forma e volume.

Oltre queste alterazioni più o meno generali a tutti i casi che ho studiati, ho osservato alcune particolarità che ritengo opportuno accennare.

Nel caso I a livello del bulbo, proprio al di sotto del quarto ventricolo, esisteva un piccolo focolaio di rammollimento, in cui la sostanza nervosa era distrutta e col carminio si notavano numerose grosse gocciole di mielina, fuoriuscita dalle sue guaine. Altri due piccolissimi focolai di rammollimento, pure nel bulbo ho trovato nel caso III. In questo caso medesimo ho altresì osservato alcuni fatti interessanti il canale centrale midollare, i quali non esistevano negli altri tre casi. Il canale ependimario era piuttosto ampio, ma l'epitelio era ben conservato; intorno ad esso però notavasi una cospicua infiltrazione parvicellulare, in modo da costituire una vera periependimite. Questo fatto dimostra che nel caso III vi fu, maggiormente che negli altri, una attiva compartecipazione dell'ependima al processo meningeo.

Metodo di Nissl. — Anche con questo metodo ho studiato, si può dire, tutto l'asse cerebro-spinale. Naturalmente, però, la maggiore attenzione rivolsi alle cellule motrici del midollo, le quali sono le più adatte per volume e ricchezza di sostanza cromatica. Perciò nella descrizione delle alterazioni riscontrate, mi atterrò in gran parte alle cellule delle corna anteriori del midollo.

Del resto, per quello che ho potuto vedere, le cellule della corteccia cerebrale, anche le grandi cellule piramidali, erano sempre poco alterate. Ma il giu-

dizio non è in questi casi molto sicuro, per la relativa grandezza del nucleo e scarsezza del protoplasma, il quale è meno ricco di sostanza cromatica. In ogni modo il nucleo era per lo più al suo posto, la membrana nucleare bene conservata, il nucleolo intensamente colorato in bleu. Tuttavia talora ho potuto osservare dei nuclei cacciati da un lato, colla membrana di figura non rotonda, ma irregolare; talora il protoplasma era pallido, senza che fosse più visibile la sostanza cromatica; ho notato pure la mancanza di qualche prolungamento. Questi fatti in generale erano molto limitati; un po' più frequenti furono nel caso II, il quale, come si vedrà meglio in appresso, è quello che presentava le maggiori alterazioni cellulari.

Nel bulbo e nel midollo ho notato quasi tutte le alterazioni che è possibile rilevare con questo metodo. Il nucleo spostato, talora fino alla membrana cellulare, mai però in modo da produrre una protuberanza verso l'esterno, la membrana nucleare di forma irregolare, anzichè rotonda, sono fatti che ho osservato abbastanza frequentemente. Il nucleolo in generale non presentava alterazioni; nel caso I però ho notato spessissimo che il nucleolo anzichè colorarsi in bleu intenso restava quasi scolorato, ed era ripieno di finissimi granuli più o meno numerosi, nettamente colorati in nero. La ragione di ciò mi è rimasta sconosciuta, tanto più che negli altri casi non ho rilevato nulla di simile.

Oltre le alterazioni del nucleolo, ne ho notate spesso anche a carico del protoplasma. Così talora ho osservato una cromatolisi totale, in modo che la sostanza acromatica si colorava uniformemente. Altre volte i corpi cromatici erano scomparsi e al loro posto si osservavano granuli molto fini pulverulenti.

Qualche altra volta infine si aveva una cromatolisi parziale, ma questo era un fatto rarissimo; la cromatolisi periferica non è stata mai da me riscontrata.

Abbastanza frequente è la pigmentazione giallastra, granulosa di porzione del protoplasma; tuttavia è sempre una piccola porzione del protoplasma che si presenta pigmentata, ciò che del resto si spiega, per l'età degli individui.

Le alterazioni che ho descritte si trovano più o meno frequenti in tutti i casi che ho studiato. Rarissime, quasi mancanti nel caso IV, sono un po' più frequenti nel I, più frequenti ancora nel III, abbondantissime nel II. Altre lesioni speciali ho rilevato nei singoli casi. Così nel caso II era abbastanza frequente vedere la scomparsa di alcuni o di tutti i prolungamenti, in modo da restarne talora un solo di aspetto varicoso; cosicchè quando si osservi questo fatto, unito alla disparizione di tutti i corpi cromatici, la cellula assume l'aspetto di una informe vescicola peduncolata quasi circolare.

Nel caso III alcune cellule presentavano i corpi cromatici in minor quantità che normalmente, ma più grossi e di forma irregolare, come risultanti dalla fusione di più granuli normali fra loro. Questo fatto era però molto raro, e corrispondeva probabilmente allo aspetto analogo che ho descritto nei preparati al carminio.

Risulta dunque che per numero e per intensità le minori alterazioni si trovavano nel caso VI, ove quasi tutte le cellule erano normali; da questo caso si

passa al I, poi al III ed infine al II, il quale presentava le maggiori e più numerose lesioni.

Metodi di Pal e Marchi. — Con questi metodi, usati in modo sistematico nei casi I e VI, non ho rilevato nulla di interessante a carico delle fibre, sì nel cervello, che nell'asse midollare. Solo il caso VI mi ha mostrato alcune particolarità, che credo opportuno riferire.

Anche in questo caso non ho trovato alcuna alterazione nelle fibre, ove se ne eccettui qualcheduna qua e là colorata in scuro o anche in nero, fatti probabilmente da riferire ad alterazioni cadaveriche, come hanno dimostrato Barbacci e Campacci fin dal 1897. Quello che intendo riferire riguarda le cellule. Fissando col metodo di Marchi, e nello stesso vasetto, tre pezzetti di midollo tolti dalle tre regioni, ho notato che mentre nel midollo cervicale e dorsale le cellule hanno il solito aspetto giallognolo, nel midollo lombare le cellule motrici hanno quasi tutte intorno al nucleo una zona costituita da finissime granulazioni tinte in nero.

Per lo più queste granulazioni si dispongono in forma di semiluna intorno al nucleo, abbracciandolo; talora, ma più raramente, formano un blocco più serrato da un solo lato del nucleo (1).

Il resto del protoplasma si colora col solito colorito dato da questo metodo.

Circa la spiegazione di questo fatto, escludo senz'altro che si tratti di un artifizio di tecnica, essendosi sempre ripetuto, ed avendo io preso la precauzione di fissare sempre i tre pezzi nello stesso vasetto contemporaneamente. Quindi bisognerebbe ammettere che si tratti del pigmento normale delle cellule, o di una vera degenerazione (grassa?) del protoplasma cellulare. La prima ipotesi mi sembra poco probabile perchè non si capirebbe come manchi del tutto nelle altre regioni del midollo e negli altri casi di altre malattie, che ho avuto a studiare.

Si potrebbe anche pensare che si trattasse delle ultime fibrille che si sfioccano a forma di guscio intorno alla cellula; ma basta il fatto che anche nelle sezioni più sottili tutte le cellule o quasi presentano il fenomeno in parola, per escludere questa ipotesi.

In ogni modo non mi sento in grado di poter dare una spiegazione certa in proposito e quantunque alcuni in casi analoghi abbiano creduto di non dare a questo fatto un valore patologico, pure io non saprei sottoscrivere con sicurezza e in modo assoluto a questa opinione. Perciò credo che la questione sia ancora insoluta.

***

Ed ora, dopo aver descritto le alterazioni osservate nei singoli casi, pochissime osservazioni generali; e prima di tutto una domanda: le lesioni riscontrate specialmente col metodo di Nissl sono di origine cadaverica? Non credo. Ricorderò che le autopsie furono fatte sempre pochissime ore dopo la morte, e in una

(1) Un fatto analogo fu riscontrato da H. Luce nelle cellule delle corna anteriori in un caso di paralisi postdifterica (Deut Zeitschr. Nervenheilk.).

stagione fredda. Inoltre, leggendo il lavoro di BARBACCI e CAMPACCI più sopra ricordato e che è forse il più completo sull'argomento, si trova che le alterazioni cadaveriche sono diverse e si producono dopo varie ore.

In ogni modo, pur facendo una piccola parte ai fatti cadaverici, restano tuttavia alcune alterazioni dovute al processo patologico in corso; ma al contrario di quanto si poteva sospettare in una malattia così grave e che interessa così davvicino i centri nervosi, le lesioni da me riscontrate sono tutt'altro che imponenti.

Il caso in cui queste lesioni sono più gravi è il caso II, mentre sono meno gravi nel III, meno ancora nel I e VI, anzi in quest'ultimo quasi mancanti.

Ciò si spiega a mio credere con facilità. Si sa, per esempio, che nel tetano ed in altre malattie le lesioni cellulari si manifestano assai presto, e ciò, se spiega i fatti osservati nel caso II, può anche spiegare quelli del caso III, in cui il decorso fu così fulmineo, che non diede tempo alle cellule di reagire con gravi alterazioni.

D'altra parte i lavori di NISSL, MARINESCO, LUGARO, VAN GEHUCHTEN, ecc., dimostrano che dopo 20-24 giorni già comincia la riparazione delle cellule motrici alterate profondamente dopo il taglio del rispettivo nervo di moto. Se ciò avviene dopo un disordine così grave apportato alle cellule, nessuna meraviglia che sia ugualmente avvenuto dopo un periodo presso a poco identico nel I e VI caso di meningite da me osservati.

Quindi l'aspetto normale o quasi delle cellule in questi due casi deve, secondo me, attribuirsi a fenomeni di riparazione già avvenuti.

Resterebbero a spiegare dei fatti, quale l'aspetto punteggiato del nucleo, che ho già descritto nel caso I. Ma non mi attenterò in discussioni lunghe e intempestive, e per le quali mi manca la competenza necessaria.

Del resto ora siamo in un periodo di analisi, riguardo alle applicazioni del metodo di NISSL nelle varie malattie ed è naturale che sia così quando i più reputati anatomici e neuropatologi non sono ancora del tutto d'accordo sul significato e funzione dei corpi di NISSL. Perciò io mi contenterò di aver portato un tenue contributo a questo lavoro d'analisi, augurando che sia prossimo il giorno in cui, tolte tutte le oscurità e le dubbiezze, sia dato a qualcuno di riunire in lavoro sintetico il materiale raccolto con fatica da tanti ricercatori (1).

Roma, novembre 1900.

---

(1) In un recente lavoro pubblicato nella *Semaine Médicale* PHILIPPE e DE GOTHARD hanno creduto di poter dimostrare che fra i tipi normali delle cellule nervose del midollo umano colorate col metodo di NISSL, ve ne sono alcuni che non si differenziano da tipi patologici spiccati. Secondo gli AA., si dovrebbe parlare di fatti patologici solo quando interessano la quasi totalità degli elementi. È da notare però che le ricerche dei due AA. hanno una base molto discutibile; infatti non si può parlare di tipi normali di cellule, quando le autopsie venivano fatte dopo 24-30 ore e gli individui quasi tutti (10 su 12 studiati) erano morti in seguito a una infezione acuta.

II.

R. OSPEDALE DI SAN GIOVANNI IN ROMA.
Sezione diretta dal prof. U. ARCANGELI.

L'Urobilinuria nella Clorosi.

Studio clinico-sperimentale di ERNESTO CAVAZZA.

L'urobilina (C^{32} H^{40} N^4 O^7) scoperta nel 1868 da JAFFÈ (1), non è soltanto un prodotto patologico delle urine, giacchè si riscontra in quantità variabile, che HOPPE SEYLER (2), con cifra certamente esagerata, ha valutato in media a gm. 0. 123 nella urina giornaliera, anche nelle urine normali. Essa presenta caratteri chimici e spettroscopici definiti che permettono di scoprirla facilmente, anche in piccola quantità.

Il significato fisio-patologico più importante dell'urobilinuria, quale con unanime consenso è stato ammesso da parecchi anni da tutti gli autori che se ne sono occupati, è quello di una esagerata citemolisi, tantochè molti, fra cui il MURRI, l'HAYEM ed il REALE, considerano il reperto uroscopico di questa sostanza quale metodo clinico, non solo per constatare la distruzione globulare, ma anche per seguire le fasi dei processi emolitici.

La somministrazione di sostanze capaci di produrre un dissolvimento degli eritrociti (ad esempio, la pirodina, l'H^2O^2, l'H^2O distillata, l'esalgina, l'acetanilide, ecc.), provocano costantemente una urobilinuria, che è proporzionale alla quantità del veleno iniettato e al numero degli eritrociti distrutti.

Anche numerosi prodotti batterici sono capaci di provocare in grado variabile l'urobilinuria, non solo nell'adulto, ma anche nei bambini, come il GIARRÈ (3) ha dimostrato nel 1895.

Due processi morbosi in cui più evidente risalta il nesso fra la distruzione globulare e la eliminazione dell'urobilina sono: la malaria e la emoglobinuria parossistica. In questi il comportamento della urobilinuria è così tipico che, quasi direi, si potrebbe dalla quantità di essa arguire la fase in cui trovasi il malato. Per quanto riguarda la malaria, siccome avrò occasione di tornare sopra questi risultati, mi piace di riportare qui una tabella in cui il REALE (4) ha esposte le osservazioni fatte sopra un malarico affetto da quartana, perchè da essa si rileva anche come, a breve intervallo dal brivido, che coincide col periodo di distruzione massima degli eritrociti, succeda un'abbondante eliminazione di urobilina confermata recentemente dal GALLENGA (5).

(1) V. Virchow's Archiv, vol. XLII (1869), pag. 405 e Centralbl. f. die medic. Wissensch., 1868, n. 16, pag. 241.
(2) V. *Ueber die Ausscheidung des Urobilins in Krankheiten.* Virchow's Archiv, CXXIV, pag. 30.
(3) *L'urobilinuria nell'età infantile.* V. Sperimentale, anno XLIX, Sezione biologica, fasc. I e II.
(4) V. Enciclopedia medica italiana. Vol. VI, serie 2ª, pag. 205.
(5) V. Atti del Congresso di medicina interna in Roma. Vol. X, pag. 419.

Andamento delle diverse porzioni di urina emessa dalle 8 antim. del 16 alle 8 antim. del 17 marzo.

Prima del brivido.

8 antim. . . cmc.	230	Peso specifico 1019, colorito rosso-giallastro con scarsa urobilina al metodo Jaffè.

Durante il brivido.

1. 30′ pom. . cmc.	16	Peso specifico 1017, colorito giallo con tinta rossastra non ben sensibile, urobilina non ben sensibile.
3. 5′ » . »	152	
4 » . »	123	
4. 15′ » . »	28	
Totale . cmc.	319	

Dopo il brivido.

6. 45′ pom. . cmc.	134	Peso specifico 1021, colorito rosso intenso, urobilina abbondantissima.
2. 10′ antim. . »	328	
4. 15 » . »	78	
5. 30′ » . »	102	
Totale . cmc.	642	

Quanto alla emoglobinuria parossistica diremo che a cause insufficienti a produrre un attacco di emoglobinuria, succede un attacco di urobilinuria talora assai intenso, tantochè il De Renzi e Reale (1), che si sono anch'essi occupati di questo argomento, hanno distinta una urobilinuria parossistica, confermata anche dal Crisafulli (2), e che può considerarsi, secondo me, come un accesso abortivo di emoglobinuria.

***

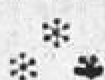
Stabilito dunque lo stretto legame che corre fra la citemolisi e l'eliminazione dell'urobilina, non parrà strano come io mi sia proposto lo studio del controverso problema, se vi sia o no un aumento di urobilina nella clorosi e in altre forme d'anemie.

La clorosi di cui ormai tutti, ed a ragione, fanno un'entità morbosa distinta dalle altre forme di anemie primitive, ha, fra i sintomi caratteristici, quello di un'alterabilità spiccatissima (almeno all'esame microscopico) dei globuli rossi, ed una notevole diminuzione del valore emoglobinico del sangue *in toto* e dei singoli eritrociti, a cui fa vivo contrasto il numero di essi che spesso è poco al di sotto del normale. Mi parve quindi che, esaminando il comportamento

(1) V. Atti del Congresso di medicina interna (ottobre 1889), e Rivista clinica e terapeutica. Napoli, anno XI, 1889.

(2) V. Atti del III Congresso di medicina interna (ottobre 1890), nella discussione intorno alla Memoria del prof. Mya sulla patogenesi dell'urobilinuria, pag. 182.

della urobilina, si sarebbe potuto portare un notevole contributo alle conoscenze incerte che vi sono sulla resistenza dei globuli rossi, ed anche per la soluzione del problema: se il processo morboso in discorso dipenda, come alcuni vogliono, da una difettosa emopoiesi o, come altri sostengono, da un accesso di emolisi e da una alterazione anatomo-fisiologica dei globuli rossi. A questo studio ho aggiunto, quasi incidentalmente, il dosaggio della urobilina nelle urine normali, sembrandomi opportuno di rendere noto come essa debba considerarsi in quantità minore di quella che finora è stata accettata, senza conferma, dalla maggior parte degli autori. Questo il duplice scopo della presente memoria: prima però di parlare delle conclusioni a cui, con una serie abbastanza numerosa di ricerche, son giunto, mi sembra opportuno dar ragione del metodo di ricerca di cui mi son servito e delle precauzioni che non ho trascurate.



Una delle cautele più importanti che bisogna tener presente prima di intraprendere questi studi sopra i malati in genere, e le clorotiche in specie, è quella di potere con certezza escludere una lesione renale capace di diminuire la permeabilità del rene. La minore permeabilità renale nelle nefriti e nelle sclerosi renali, oltre alle sostanze fisiologicamente contenute nelle urine, si estende come hanno dimostrato Weil, Castaigne e Achard (1) per lo zucchero, Achard e Morfaux (2) per l'urobilina, pel suo cromogeno, per l'indicano e pei pigmenti che patologicamente vi si rinvengono. Il Murri (3) ha dato di questo fatto una riprova importante quando fece osservare che il grado di emoglobinuria non è sempre proporzionale al grado di emoglobinemia come aveva ammesso il Ponfick, ma che oltre allo stato funzionale del fegato entra a determinare il « quantum » dell'emoglobinuria lo stato funzionale del rene. Analogamente il Mya (4) ha dimostrato ciò a proposito del rapporto che, secondo lui, corre fra bilirubinuria e urobilinuria.

Io ho sempre cercato colla massima cura, nelle mie ricerche, soggetti in cui la funzione renale non apparisse menomamente lesa.

Il Saillet (5) dice di non aver mai trovato preformata l'urobilina nell'orina fresca e che in pochi minuti alla luce solare diretta e in poche ore alla luce diffusa, l'urobilinogeno si trasforma in urobilina. Anche il Deroide (6) fa osservare come la luce sia capace di alterare le urine trasformando l'urobilinogeno in urobilina. Il Reale (7) ha attribuita all'aria questa proprietà ossidante. È realmente pro-

---

(1) *Diagnose de la perméabilité rénale.* Bull. et mém. soc. méd. des hôpitaux, 1897, pag. 331-637-1128.

(2) *L'urobilinurie et la perméabilité rénale.* Comptes rendus de la Société de Biologie, 1899, pag. 50.

(3) *L'emoglobinuria da freddo.* Bologna, 1880.

(4) *La patogenesi dell'urobilinuria.* III Congresso di medicina interna, pag. 171.

(5) *L'urobiline dans les urines normales.* Revue de méd., 1897, n. 2.

(6) *Sur la recherche de l'urobiline dans l'urine.* Comp. rend. de la Soc. Biol., 1898, pag. 302.

(7) *Sulla urobilinuria.* Sunto di due conferenze tenute nella clinica del prof. De Renzi. Riv. clin. e terap., anno XIII, 1891.

babile che l'ossigeno dell'aria, specialmente sotto l'influenza della luce, riesca a trasformare l'urobilinogeno in urobilina; la quale ossidazione avviene, del resto, rapidamente in presenza di acidi forti; e in ispecial modo a caldo. Io stesso ho verificato il fatto che, tenendo una porzione di urina all'aria e alla luce solare per lungo tempo, fino a che, per esempio, la reazione divenga alcalina per fermentazione ammoniacale, essa presenta una quantità di urobilina notevolmente maggiore che non l'altra porzione esaminata subito o conservata al buio e con un cristallo di timolo. Il Deroide tuttavia trae da ciò argomento per raccomandare che le urine su cui si istituiscono queste ricerche vengano tenute in bottiglie colorate e le preparazioni sian fatte a luce artificiale. Ho tuttavia creduto, anche nel dosaggio ponderale per stabilire la quantità normale di urobilina emessa giornalmente, di trascurare queste precauzioni:

1° Perchè l'urobilinogeno e l'urobilina hanno probabilmente lo stesso significato fisio-patologico.

2° Perchè trattandosi di esperienze fatte costantemente all'aria e alla luce e con orine fresche e previamente acidificate, la urobilina aumenterà presso a poco in modo proporzionale. L'importante sta adunque nel procurare che le ricerche sieno fatte in condizioni uguali.

È necessario di acidificare sempre le urine perchè, come l'Eichholz (1), ed altri hanno fatto osservare, le variazioni quantitative che si manifestano a seconda che le urine vengano o no acidificate, sono assai accentuate.

Non ho tenuto conto dell'eliminazione dell'urobilina per le feci perchè la ricerca ne è più indaginosa e perchè, quando le funzioni renali, epatiche e intestinali non siano alterate, l'eliminazione avviene di pari passo per la via fecale e per la via urinaria (Vanlair e Masius, ecc.).

***

Per quanto riguarda la riserva e il dosaggio dell'urobilina, io ho seguito un metodo che, per la sua lunghezza e per una relativa difficoltà, non è stato seguito, ch'io sappia, dalla maggior parte degli sperimentatori precedenti.

Il Reale, dopo aver fatto l'estratto alcoolico dell'urobilina secondo il metodo Jaffè (con acetato basico di piombo in urina previamente acidificata con acido ossalico), diluisce l'estratto alcoolico fino a che esso presenta caratteri chimici e spettroscopici indecisi.

Il Mya e Viglezio (2) e dopo di lui il Bargellini (3), il Giarrè ed altri, in modo analogo, dopo aver fatto l'estratto alcoolico secondo il metodo di Méhu, determinano con quante goccie di estratto alcoolico si osservi la caratteristica fluorescenza verde in un tubo contenente una quantità costante di acqua, cloruro di zinco e ammoniaca. Il Grimm (3) determina fino a qual grado di diluzione persista questa fluorescenza verde.

(1) *Urobilin and allied pigments.* Journ. of physiology, vol. XIV, pag. 326.
(2) V. Lo sperimentale, anno 1891, pag. 235.
(3) *Sui rapporti dell'urobilinuria colle condizioni del tubo intestinale.* V. Lo sperimentale, 1892, Mem. origin. fasc., 2°.
(4) *Ueber Urobilin in Harn.* Virchow's Arch., vol. CXXXII, pag. 246.

L'HOPPE SEYLER (1) ha suggerito un metodo che di fronte alla sua lunghezza e complicazione non ha il merito dell'esattezza come mi sembra dimostrato da alcune mie ricerche che concordano con quelle di VIERORDT. Nè mi sembrano preferibili i metodi di BOGOLOMOW (2), di STUDENSKY (3) e di alcuni altri.

Io, dopo aver precipitata l'urobilina secondo il metodo di MÉHU, con solfato di ammonio dall'urina previamente acidificata con H^2SO^4, raccolgo sul filtro l'urobilina trattando varie volte con solfato di ammonio il filtrato fino ad esser certo della precipitazione totale, e dopo aver lavato il filtro con soluzione satura di solfato di ammonio, lo faccio essiccare nella stufa e, tagliuzzatolo, lo pongo per 12-24 ore in infusione in una quantità di alcool assoluto bollente uguale alla metà della urina adoperata. Filtro poscia l'estratto alcoolico e faccio bollire ripetutamente il filtro già stato in infusione, con piccole quantità di alcool assoluto che aggiungo all'estratto finchè questo abbia raggiunto un volume uguale all'orina adoperata. Il contenuto in urobilina di un cmc. di questo estratto equivale al contenuto di un cmc. di orina e, tenendo conto della quantità di orina giornaliera, calcolo la urobilina emessa nelle 24 ore. A differenza però degli altri autori il dosaggio ponderale è fatto secondo il metodo spettrofotometrico ideato dal VIERORDT (4) servendomi di uno spettrofotometro di KRÜSS e VIERORDT favoritomi dal professor COLASANTI. I calcoli sono fatti colla guida del libro del KRÜSS (5).

Non si può negare che ricerche fatte secondo questo metodo basato sopra la differenza di intensità luminosa che si trova in regioni costanti dello spettro fra un fascio di raggi che abbia attraversato un cm. di spessore della soluzione, ed un altro che abbia attraversato un dado di flint dello stesso spessore, siano più esatte che quelle eseguite con qualsiasi altro metodo. In tal modo noi determiniamo direttamente il peso assoluto di urobilina contenuta in un cmc., mentre cogli altri metodi può valutarsi soltanto la concentrazione relativa di varie soluzioni, a meno che non si possegga una serie di soluzioni titolate di urobilina. Si aggiunga che, anche facendo astrazione dalla difficoltà di trovarsi in condizioni identiche di luce, la reazione dell'urobilina trattata con $Zn\ Cl^2$ e NH^3 non riesce sempre ugualmente bene, e che è più difficile lo stabilire quando comincia a manifestarsi la fluorescenza che valutare la differenza d'intensità luminosa fra due zone spettrali sovrapposte. Tanto è ciò vero che le differenze fra le mie letture del coefficiente di intensità luminosa, si eran ridotte, dopo una certa pratica, a 0. 01-0. 02, differenze che facendo la media di varie letture possono ritenersi trascurabili.

Mi sembra quindi opportuno consigliare, quando si possegga uno spettrofotometro, di seguire il metodo di analisi ponderale indicato dal VIERORDT, perchè dopo le prime incertezze, le determinazioni riescono rapide ed assai esatte.

---

(1) *Einfache Darstellung von Harnfarbstoff (Hydrobilirubin) aus Blutfarbstoff.* Ber. d. d. chem. Gesellsch., VII, 1065.
(2) *Die Methoden der quantitative Bestimmung des Urobilin in Harn.* Petersburg. medic. Wochenschr., 1892, n. 16.
(3) *Zur Frage der quantitativen Bestimmung des Urobilin in Harn.* S. Petersburg. medic. Wochenschr., 1893, n. 30.
(4) *Die Anwendung des Spectralapparates*, e *Die quantitative Spectralanalyse.* Tubingen, 1876.
(5) *Kolorimetrie und quantitative Spectralanalyse.* Hamburg, 1891.

Le ricerche si possono fare in varie porzioni dello spettro: è preferibile però sceglierne una in cui l'assorbimento non sia nè molto grande nè molto piccolo e, per l'urobilina che presenta una stria larga fra la *b* e oltre la *F*, una regione assai adatta e di cui mi sono quasi sempre servito è quella compresa fra la *F* 65 *G* e la *F* 87 *G* (λ 450 — λ 437). Talora però è bene scegliere altre zone spettrali, a seconda del grado di concentrazione dell'estratto alcoolico. Ogni determinazione è la media di almeno tre letture.

***

Uno dei fatti che più mi hanno impressionato, allorquando, nel giugno di quest'anno, intrapresi lo studio dell'urobilinuria nella clorosi, fu quello di aver trovato costantemente dei valori quantitativi giornalieri notevolmente minori a quelli dati come normali dall'Hoppe Seyler (1) per mezzo del suo metodo di analisi ponderale. Egli ha valutata infatti la quantità normale giornaliera di urobilina a gm. 0. 123 p. d. e questa cifra viene riportata in vari lavori clinici e in trattati di fisiologia e di chimica fisiologica.

Mi parve subito chiaro come non bastasse a dar ragione di questa notevole differenza lo sviluppo somatico spesso incompleto delle mie malate, poichè anche in clorotiche, in cui lo sviluppo del corpo poteva considerarsi come normale, le cifre erano molto al di sotto di quelle date dall' Hoppe Seyler.

Pensai allora di studiare in individui sani, giovani e adulti e di sesso diverso la quantità giornaliera di urobilina emessa fisiologicamente.

Sono stato assai lieto poi di osservare come il Vierordt (2), senza occuparsi di valutare la quantità giornaliera normale di urobilina, abbia dato dei valori per cmc. di urina normale che, calcolando come normale la quantità giornaliera di urina in cmc. 1500, danno risultati assai simili ai miei.

Riassumo quindi le osservazioni fatte per due giorni consecutivi in persone sane a cui, pur non facendo cambiare il regime di vita, è stata evitata qualsiasi causa capace di produrre ematolisi e consecutivo aumento di urobilina.

Osservazione I. — Giovinotto di 22 anni, studente, sano: peso kg. 71:
Urina emessa dal 3 al 4 luglio gm. 1600, quantità per cmc. gm. 0. 00004027, giornaliera *0. 0644*.
Urina emessa dal 4 al 5 luglio gm. 1380, quantità per cmc. gm. 0. 00004401, giornaliera *0. 0607*.

Osservazione II. — Giovanotto di 25 anni, studente, sano, peso kg. 67. 500:
Urina emessa dal 6 al 7 luglio gm. 1450, quantità per cmc. gm. 0 00004274, giornaliera *0. 0620*.
Urina emessa dal 7 all'8 luglio gm. 1220, quantità per cmc. gm. 0. 00004663, giornaliera *0. 0569*.

Osservazione III. — Uomo adulto di 49 anni, sano, peso del corpo kg. 69. 500:
Urina emessa dal 26 al 27 giugno gm. 1520, quantità per cmc. gm. 0. 00005015, giornaliera *0. 0762*.
Urina emessa dal 27 al 28 giugno gm. 1460, quantità per cmc. gm. 0. 00004797, giornaliera *0. 0690*.

---

(1) *Ueber die Ausscheidung des Urobilins in Krankheiten*. Virchow's Arch., 124, pag. 30.
(2) *Das Absorptionspectrum des Hydrobilirubin*. Zeitschr. für Biologie, IX (1873), pag. 160.

Osservazione IV. — Uomo adulto di 33 anni, sano, peso del corpo kg. 64.
Urina emessa dal 26 al 27 giugno gm. 1340, quantità per cmc. gm. 0. 00005021, giornaliera *0. 0673.*
Urina emessa dal 27 al 28 giugno gm. 1480, quantità per cmc. gm. 0. 00004663, giornaliera *0. 0690.*

Osservazione V. — Ragazza di 21 anni, servente, sana, peso del corpo kg. 69 500:
Urina emessa dal 1° al 2 luglio gm. 1480, quantità per cmc. gm. 0. 00004401, giornaliera *0. 0651.*
Urina emessa dal 2 al 3 luglio gm. 1360, quantità per cmc. gm. 0. 00004663, giornaliera *0. 0659.*

Osservazione VI. — Ragazza di 26 anni, sana, sarta, peso del corpo kg. 61.
Urina emessa dal 3 al 4 luglio gm. 1420, quantità per cmc. gm. 0. 00004663, giornaliera *0. 0662.*
Urina emessa dal 4 al 5 luglio gm. 1820, quantità per cmc. gm 0. 00005015, giornaliera *0. 0642.*

Osservazione VII. — Donna adulta di anni 42, lavandaia, peso del corpo kg. 74. 500:
Urina emessa dal 14 al 15 settembre gm. 1430, quantità per cmc. gm. 0. 00005021, giornaliera *0 0713.*
Urina emessa dal 15 al 16 settembre gm. 1620, quantità per cmc. gm. 0. 00004149, giornaliera *0. 0671.*

Osservazione VIII. — Donna anziana di anni 53, donna di casa, peso kg 59. 500.
Urina emessa dal 14 al 15 settembre gm. 1380, quantità per cmc. gm. 0. 00003449, giornaliera *0. 0474.*
Urina emessa dal 15 al 16 settembre gm. 1260, quantità per cmc. gm. 0. 00003663. giornaliera *0. 0461.*

Facendo ora la media fra i valori ottenuti, si ottengono le seguenti cifre che sono, per me, da ritenersi assai più esatte di quelle trovate dall'Hoppe Seyler:

Uomo gm. *0. 0656 p. d.;*
Donna gm. *0. 0617 p. d.;*
Media generale gm. *0. 0638 p. d.*

La ragione della differenza marcata fra i risultati miei e quelli del grande chimico fisiologo stanno in ciò: che nel residuo bruno che rimane dall'urina trattata secondo il metodo dell'Hoppe Seyler non si riscontrano più i caratteri dell'urobilina, ma quelli di un prodotto che ha caratteri chimici e spettroscopici diversi ed è stato studiato dal Salkowsky.

Inoltre insieme coll'urobilina, vengono precipitate altre sostanze che hanno, come dice il Reale, con essa in comune i caratteri di precipitazione e di soluzione. Del resto anche il Bargellini ritiene insufficientemente esatto questo metodo ponderale diretto.

Col metodo di Vierordt, invece, si determina soltanto la quantità di urobilina contenuta nella soluzione, poichè la stria di assorbimento di questa sostanza non può essere confusa con nessun'altra, neppure con quella della ematoporfirina, poichè la soluzione alcoolica è acida e quindi la stria di assorbimento in *F* manca, e neppure le traccie d'urocromo che si potessero trovare nell'estratto turbano i resultati, poichè questa sostanza non presenta strie di assorbimento (Langlois e De-Varigny) (1).

(1) Nouveaux éléments de Physiologie. Paris, 1900.

Ecco, mi sembra, la ragione per cui le quantità valutate dall'Hoppe Seyler, sono eccessive.

E benchè in ricerche di questo genere abbiano importanza maggiore le quantità relative di una determinata sostanza che non le quantità assolute, mi è tuttavia sembrato opportuno il far notare, quasi *en passant*, come la cifra di 0. 123 p. d., che è stata ritenuta sinora come normale, sia senza dubbio eccessiva.

***

Innanzi tutto mi sembra opportuno premettere, affinchè possa stabilirsi anche questo sintomo differenziale fra clorosi e anemia, che in alcune osservazioni fatte sopra anemiche di vario grado (tranne le anemie post-malariche e perniciose) e in anemie post-emorragiche non ho riscontrato giammai aumento apprezzabile di urobilina.

Ma vi è di più: ho anemizzati col salasso due conigli (ho scelto questi animali perchè in essi si produce facilmente urobilinuria anche con piccole dosi di sostanze emolitiche), l'uno moderatamente (peso dell'animale gm. 1950, salasso di circa gm. 50 di sangue), l'altro assai abbondantemente (peso dell'animale gm. 1780, salasso di oltre gm. 90), e non ho riscontrato nelle urine urobilina in quantità anormale. Del resto per le anemie post-emorragiche ciò era stato osservato dal Boeri (1) allo scopo di stabilire un carattere differenziale fra questa specie di anemia e l'anemia post-malarica.

***

La questione del comportamento della urobilina nella clorosi se non è affatto nuova, è peraltro tuttora insoluta, le osservazioni degli autori essendo state discordi.

Di fronte ai risultati del von Noorden (2), di G. Hoppe Seyler (3) e di Garrod (4), ed in Italia del Riva e quelli dell'Avanzini e Setti, citati nel suo recentissimo ed importante lavoro dal Monari (5), i quali hanno trovato generalmente una diminuzione o tutt'al più una quantità normale di urobilina, stanno le conclusioni di Hayem e del suo aiuto Winter (6), che sono quasi del tutto opposte e che riporto perchè, essenzialmente, concordano colle mie.

Anche il Murri (7), del resto ha notato urobilinuria nelle clorotiche da freddo ed il Reale (8), ammette un aumento di urobilina nelle anemie che hanno per base una spiccata citemolisi, che non si osserva, ad esempio, nelle anemie postemorragiche.

---

(1) Boeri. *Su di un caso di scorbuto ed infezione palustre accompagnata a peptonuria, urobilinuria ed acetonuria.* Riv. clin. e terapeut. Anno XV, 1893.
(2) *Altes und Neues über Pathologie und Therapie der Chlorose.* Berliner klin. Wochenschr. n. 9 e 10, 1895.
(3) Loc. cit. a pag. 9.
(4) Citata dall'Arcangeli.
(5) *La clorosi.* Studio clinico sperimentale 1900. Estratto dagli Atti della R. Accademia di lettere, scienze ed arti di Modena, serie III, vol. 3°.
(6) Hayem. *Du sang et de ses altérations anatomiques.* Paris, 1889.
(7) *L'azione del freddo nelle clorotiche e la fisiopatologia della clorosi.* Il Policlinico, anno 1894, vol. I, fasc. 5°, pag. 201.
(8) V. Enciclopedia medica italiana, al capitolo « Urobilinuria ».

Ecco adunque le conclusioni di Hayem e Winter:

1. Nei primi giorni dall'ingresso all'ospedale si osserva per lo più un aumento di urobilina;

2. L'urobilina diventa inferiore alla norma a guarigione completa;

3. La fatica, il freddo, la febbre producono un aumento di urobilinuria;

4. All'inizio della cura ferruginosa l'urobilina aumenta.

Le ragioni delle controversie fra gli autori sono da ricercarsi nel fatto che le osservazioni debbono farsi a tempo opportuno e sopra malate adatte. L'avere quindi trovato una quantità giornaliera di urobilina inferiore alla norma può derivare:

1. Dall'avere iniziate le ricerche allorquando la cura ferruginosa ed anche il semplice riposo e la dieta adatta avevano già spiegata la loro azione benefica; nell'avere, in una parola, considerato soltanto quel periodo che dobbiamo ritenere come terminale della urobilinuria ed il periodo di stato della clorosi;

2. Nel non avere studiato il comportamento della urobilina nelle clorotiche assoggettate a cause emolitiche (freddo, strapazzo fisico, sulla azione dannosa del quale molti, fra cui lo Charrin (1), hanno richiamato l'attenzione, e talora anche, come dimostrerò più avanti, caldo), incapaci di provocare in persone sane, studiate a scopo di controllo, urobilinuria;

3. Nel non avere tenuto calcolo dello sviluppo somatico che spesso è incompleto;

4. Nel metodo di ricerca non sufficientemente esatto.

***

Il fenomeno della distruzione globulare non dura certamente per un tempo indefinito, ora la urobilinuria, che ad essa distruzione globulare consegue a breve distanza di tempo è anch'essa un fenomeno abbastanza fugace.

Achard e Morfaux (2) hanno dimostrato come, iniettando l'urobilina in soggetti senza lesioni apparenti del rene, la presenza di essa nelle urine si rivela dopo soli 22 minuti dalla somministrazione.

Io ho fatta una serie di esperienze sopra dei conigli e delle cavie, iniettando a dosi variabili e spesso assai piccole, della pirodina, ed ho osservato una notevole urobilinuria anche dopo soltanto un'ora dalla somministrazione per via ipodermica.

Nella tabella che ho riportata dal Reale sul comportamento della urobilinuria in un malarico, e che ho trascritta appunto collo scopo di dimostrare meglio la rapidità con cui si elimina l'urobilina, si osserva (vedi pag. 504), come, a breve intervallo dal brivido, si manifesti l'attacco di emoglobinuria. Questo stesso fatto apparirà manifesto anche dalle tabelle che riassumono le mie osservazioni, e non solo per il freddo, ma anche per il caldo e per la fatica muscolare. Data ora la rapidità del passaggio della urobilina nelle orine, è chiara la ragione per cui il fenomeno dell'urobilinuria è abbastanza fugace e perchè sia quindi necessario cogliere il momento opportuno per la ricerca.

(1) *La clorosi.* Lezione clinica fatta all'Hôtel Dieu (1896). V. Supplemento al Policlinico, anno II, n. 11, pag. 218.
(2) Loc. cit. v. pag. 6.

*
* *

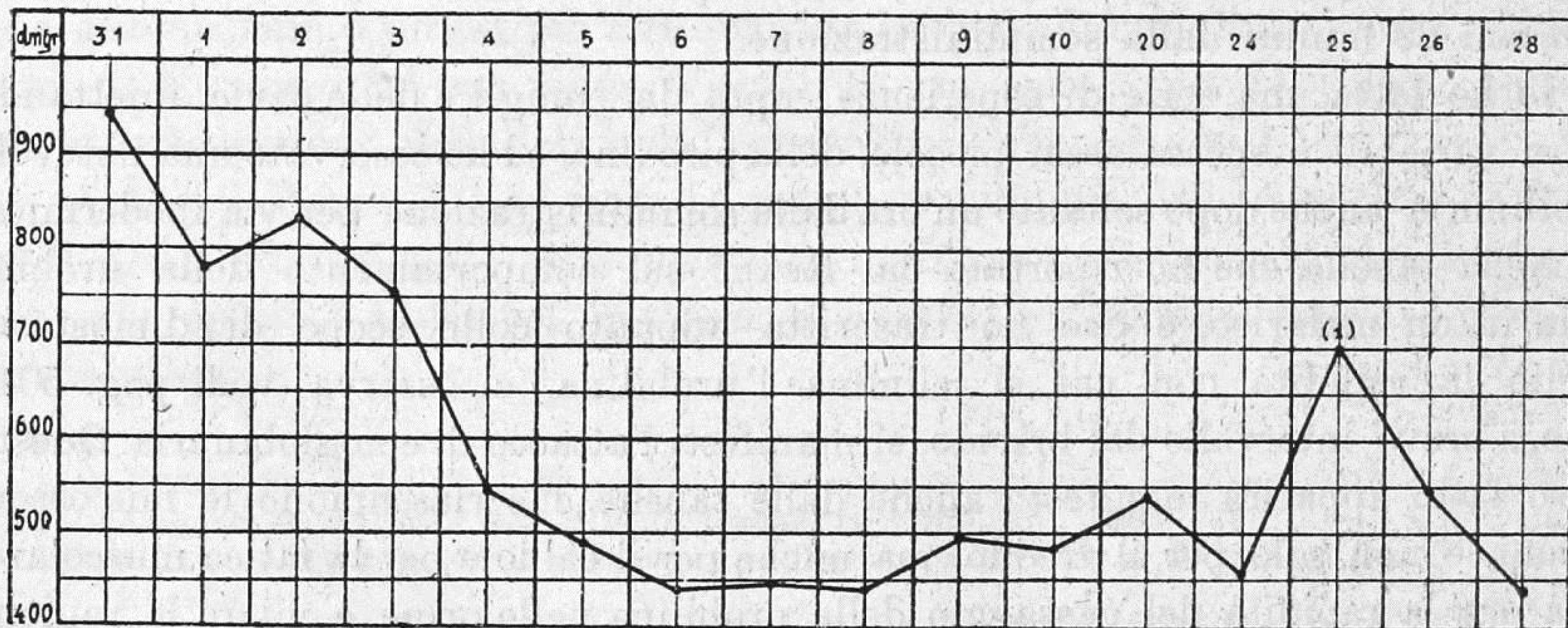
Il prof. ARCANGELI nel suo accurato lavoro sulla clorosi (1), e in un altro più recente (2), sulla base di osservazioni cliniche e di alcuni esperimenti sopra clorotiche da caldo ha sostenuto, e recentemente il MONARI l'ha ammesso con lui, che nella clorosi non solo vi è una diminuita resistenza del sangue per le cause nocive, ma che, nelle singole clorotiche, esiste una labilità quasi specifica per i diversi agenti di distruzione globulare. Dalle osservazioni cliniche e sperimentali da me eseguite in modo sistematico e più completo risulterà chiaramente come egli non si fosse male apposto colle sue conclusioni. E riporto ora, senz'altro, le più importanti e le più eloquenti delle mie osservazioni per poi trarne in fine le più opportune conclusioni.

OSSERVAZIONE IX. — Sala Folchi. Letto n. 29. B. Maria di Giacomo, di anni 16, di Ronciglione, sarta. Nulla di gentilizio. Mestruata a 14 anni e sempre regolarmente, benchè non abbondantemente. Ai primi di maggio, durante il periodo mestruale, fu colpita da spavento per essere stata inseguita di notte da un uomo che voleva trarla seco. La mestruazione, già in atto, si è arrestata, e da allora essa è deperita a vista d'occhio, tantochè si è lasciata persuadere ad entrare nell'ospedale dove è ricoverata addì 31 maggio 1900.

Essa lamenta i soliti disturbi della clorosi: cefalea, vertigini, affanno alla minima fatica, ronzio molesto agli orecchi, anoressia.

All'esame fisico presenta un colorito giallo-cereo della cute, mucose scolorate, milza leggermente ingrandita, soffi anemici in tutti i focolai e specialmente un soffio sistolico alla polmonare, rumore di trottola alla giugulare. Nulla si riscontra a carico dei polmoni, del fegato e dei reni. Esame degli sputi negativo. Esame delle urine negativo per albumina e zucchero.

FIG. I-



(1) Azione dello strapazzo fisico nelle clorotiche (Osservazione IX).

(1) V. *La clorosi, forme cliniche, ematologia, patogenesi, cura.* Roma, 1895.

(2) *La patogenesi nella clorosi e la opoterapia.*

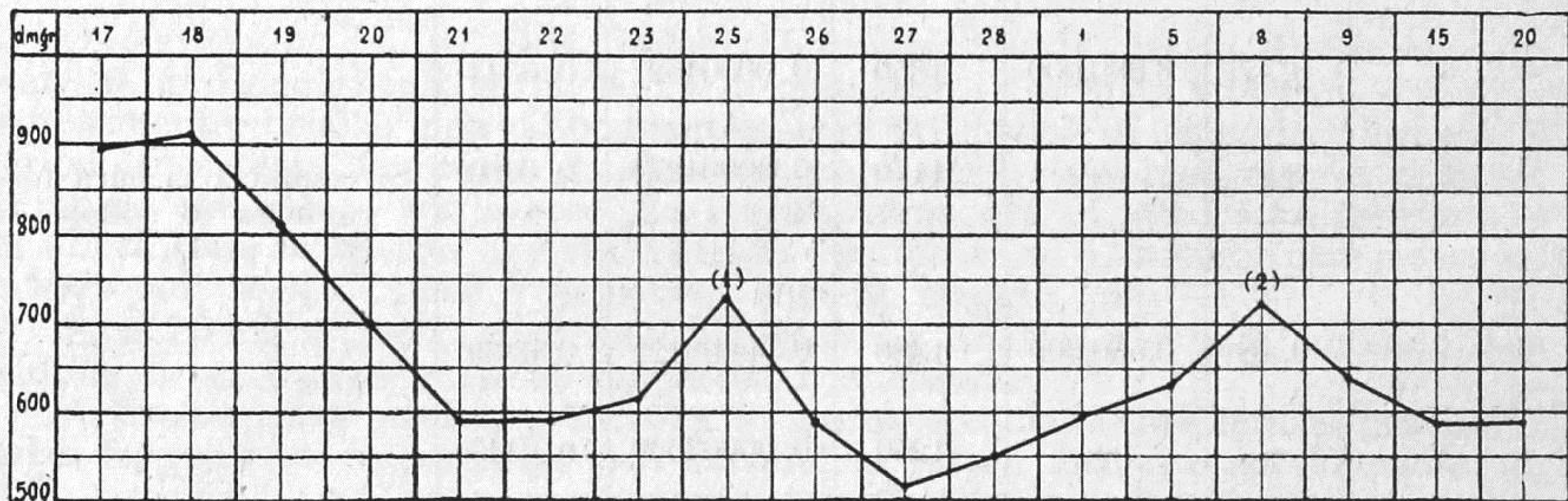
Diario.

Data	Emoglobina	Eritrociti	Orina — Quantità giornaliera cmc.	Urobilina per cmc. grm.	Urobilina — Quantità giornaliera grm.	*Osservazioni*
31 maggio	0. 42	3,340,000	1250	0. 00007563	0. 0945	
1º giugno	—	—	1180	0. 00006598	0. 0779	
2 »	0. 44	3,510,000	1450	0. 00005718	0. 0829	
3 »	—	—	1240	0. 00006081	0. 0754	
4 »	0. 47	3,680,000	1350	0. 00004027	0. 0544	
5 »	—	—	1170	0. 00004274	0. 0490	Si comincia la cura ferruginosa (6 pillole di Blaud p. d.).
6 »	0. 48	3,560,000	1380	0. 00003121	0. 0439	
7 »	—	—	1250	0. 00003560	0. 0445	
8 »	0. 52	3,780,000	1460	0. 00003020	0. 0441	
9 »	—	—	1160	0. 00004274	0. 0496	
10 »	0. 59	4,020,000	1320	0. 00003673	0. 0485	
20 »	0. 68	4,108,000	1290	0. 00004274	0. 0541	
24 »	0. 73	4,240,000	1460	0. 00003125	0. 0456	
25 »	0. 67	3,898,000	1120	0. 00006250	0. 0700	L' inferma, per mio desiderio, si è affaticata aiutando a pulire la corsia.
26 »	0. 70	4,080,000	1350	0.00004027	0 0543	
28 »	0. 70	4,120,000	1230	0. 00003560	0. 0438	
29 »	—	—	—	—	—	L'inferma esce per volontà della famiglia e, benchè invitata, non si è fatta più viva.

Osservazione X. — Sala Regina Margherita. N. 26. B. Amelia, da Roma, di anni 18, sediara. Mestruata nel 1895, poi sempre irregolarmente con menopause di persino 10 mesi, soffre di clorosi dalla pubertà. È stata quattro volte in questo stesso ospedale, da cui è uscita apparentemente ristabilita; ma dopo qualche mese tornava a deperire. Da due mesi è amenorroica. Entrò nell'ospedale il 17 settembre u. s. Nulla di gentilizio: il padre morì due anni or sono di polmonite doppia, la madre, di 52 anni, ha avuti 12 figli dopo parti normali, ed è, al dire dell'inferma, sanissima. Lamenta i consueti disturbi delle clorotiche: cefalea, vertigini, mormorio agli orecchi, insonnia, cardiopalmo, affanno, malinconia.

All'esame fisico si nota uno sviluppo considerevole del corpo e del pannicolo adiposo, cui fa vivo contrasto il pallore della cute e delle mucose, milza leggermente ingrandita, edemi agli arti inferiori, soffi sistolici in tutti i focolai, *bruit de diable* alla giugulare. Esame degli sputi negativo. Esame delle urine negativo per albumina e zucchero.

Fig. II.



(1) Aumento di urobilina in relazione colle iniezioni di ferro. — (2) Leggero accesso febbrile (Osservazione X).

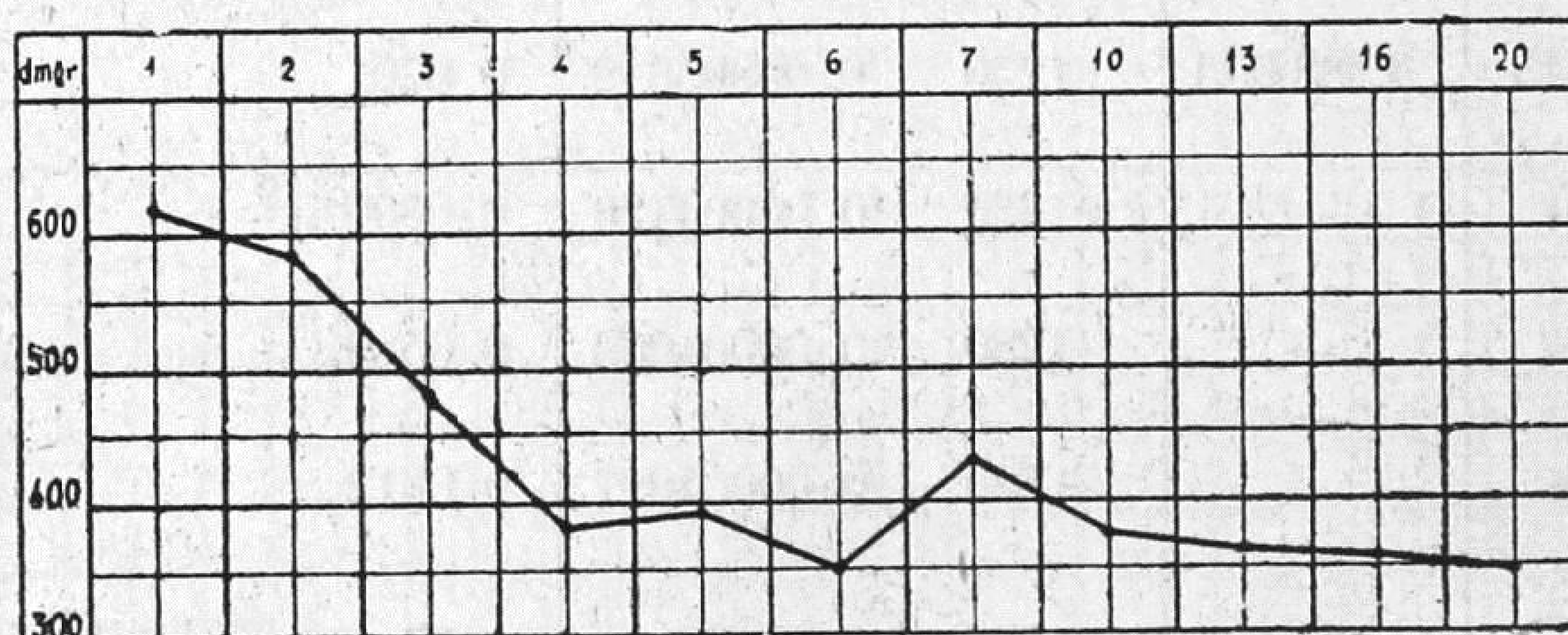
Diario.

Data	Emoglobina	Eritrociti	Orina — Quantità giornaliera cmc	Urobilina per cmc. grm.	Urobilina — Quantità giornaliera grm.	*Osservazioni*
17 settembre	0. 41	3,120,000	1450	0. 00006250	0. 0896	
18 »	—	—	1380	0. 00006598	0 0909	
19 »	—	—	1420	0. 00005718	0. 0812	
20 »	0. 45	3,388,000	1250	0. 00005612	0. 0701	
21 »	—	—	1320	0. 00004476	0. 0590	
22 »	—	—	1280	0. 00004663	0. 0589	
23 »	—	—	1520	0. 00004027	0. 0612	
24 »	—	—	—	—	—	Sono incominciate le iniezioni di ferro con 0. 10 di citrato verde Merck. Le urine dal 23 al 24 sono andate perdute.
25 »	0. 48	3,344,000	1260	0. 00005015	0. 0731	
26 »	—	—	1360	0. 00004274	0. 0589	
27 »	0. 53	3,960,000	1280	0. 00004027	0. 0515	
28 »	—	—	1370	0. 00004027	0. 0550	
1° ottobre	0. 61	4,012,000	1280	0. 00004663	0. 0596	
5 »	0. 67	4,088,000	1320	0. 00004797	0. 0632	
8 »	0. 70	3,988,000	1440	0. 00005015	0. 0722	Nella notte è cominciata la mestruazione e l'inferma dice d'aver avuta un po' di febbre che, essendosi sospesa l'applicazione del termometro, non si è osservata.
9 »	0. 68	3,760,000	1280	0. 00004976	0. 0637	
15 »	0. 75	4,160,000	1370	0. 00004274	0. 0584	
20 »	0. 80	4,220,000	1330	0. 00004401	0. 0585	L'inferma è tuttora in convalescenza all'ospedale.

Osservazione XI. — Sala Regina Margherita. Letto n. 1. Elisa P., di anni 14, da Penni. Il padre è morto da molto tempo e l'inferma ignora di qual malattia; la madre, vivente, soffre di reumatismo articolare cronico. Non ebbe alcuna malattia precedente. Mestruata 5 o 6 mesi or sono, nei primi due mesi regolarmente, ma scarsamente; nel mese scorso ebbe due volte le mestruazioni, è stata poi amenorroica per un mese e mezzo e, tre o quattro giorni prima dell'ingresso nell'ospedale, ebbe una mestruazione scarsa e scolorata. Ha leucorrea. Lamenta i consueti sintomi della clorosi.

All'esame fisico si osserva pallore, mucose scolorate, soffio sistolico alla punta, che scompare con movimenti ripetuti del tronco, il 2° tono è rinforzato alla punta. Nulla di speciale a carico degli organi principali. Data dell'ingresso 30 settembre 1900. Esame degli sputi negativo. Esame dell'orina negativo per albumina e zucchero.

Fig. III.



(1) Comportamento normale dell'urobilinuria nelle clorotiche.

Diario.

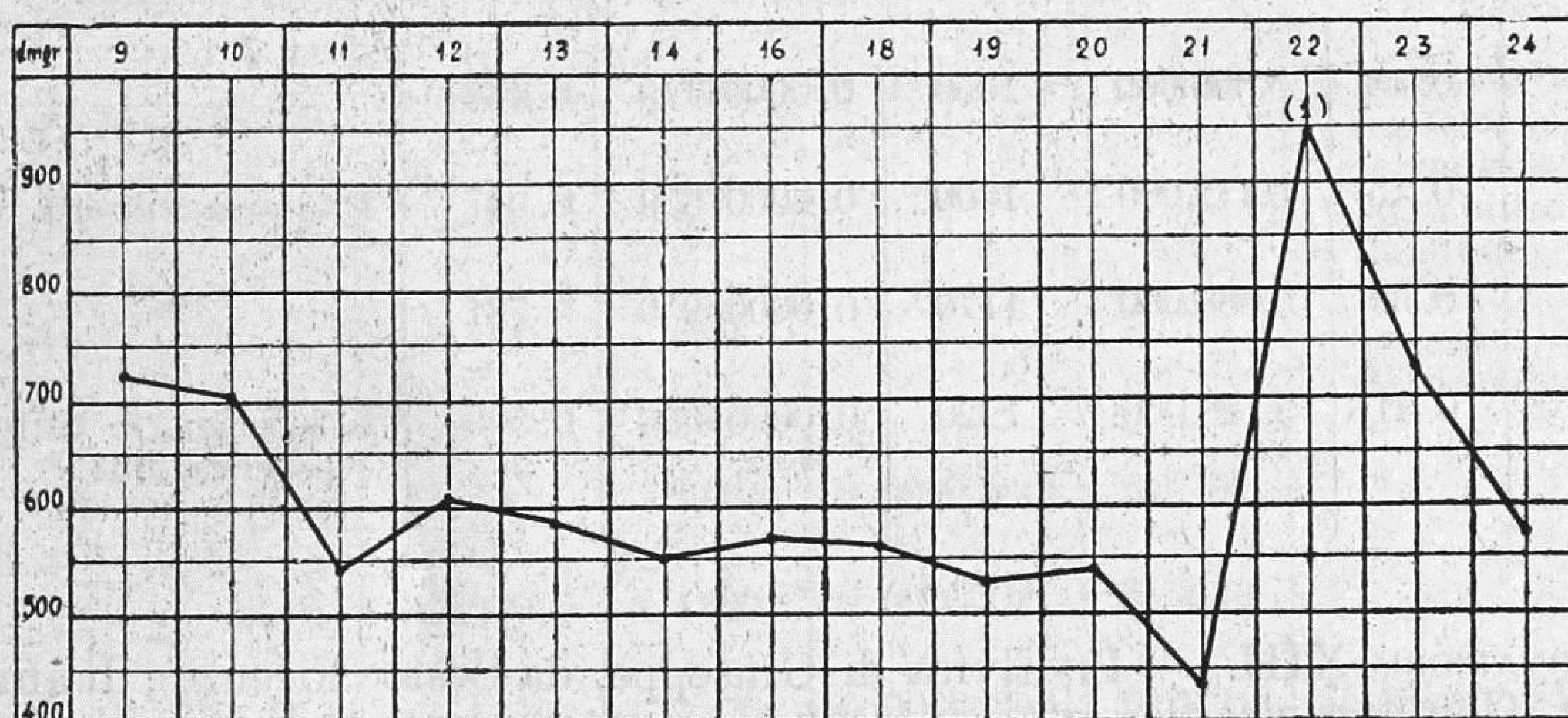
Data	Emoglobina	Eritrociti	Orina — Quantità giornaliera cmc.	Urobilina per cmc. grm.	Urobilina — Quantità giornaliera grm.	*Osservazioni*
30 settembre	0. 42	3,620,000	—	—	—	
1° ottobre	—	—	1020	0. 00006081	0. 0620	
2 »	—	—	1050	0. 00005602	0. 0588	
3 »	0.45	3,710,000	960	0. 00005021	0. 0482	
4 »	—	—	1040	0. 00003673	0. 0382	
5 »	—	—	1140	0. 00003459	0. 0395	Si comincia la cura ferruginosa con 6 pillole di Blaud p. d.
6 »	0. 49	4,020,000	1050	0. 00003339	0. 0351	
7 »	—	—	1260	0. 00003560	0. 0429	
10 »	0. 54	4,122,000	1080	0. 00003459	0. 0374	
13 »	0. 60	4,096,000	1120	0. 00003231	0 0362	
16 »	0. 64	4,110,000	1060	0. 00003339	0. 0354	
20 »	0. 71	3,988,000	980	0. 00003560	0. 0354	L'inferma è tuttora degente all'ospedale.

OSSERVAZIONE XII. — M. Costantina, di anni 16, da Roma, cucitrice di bianco.

Sala Regina Margherita, letto n 19. Data dell'ingresso 8 ottobre 1900. Mestruata a 14 anni sempre irregolarmente, è amenorroica dal mese di marzo; nulla di gentilizio. Essa racconta che, già anemica da alcuni mesi, circa un anno e mezzo fa ebbe spavento nell'assistere ad una rissa e che da allora peggiorò di giorno in giorno tantochè nell'estate dell'anno passato « credette di morire. » Nell'inverno si rimise alquanto, ma, col sopravvenire del caldo, è nuovamente ricaduta, e, coll'aggiunta dello strapazzo fisico, entra all'ospedale estremamente deperita.

All'esame fisico rivela un pallore estremo, gli occhi semispenti, una facile emotività. Soffi e rumori sensibilissimi in tutti i focolai, danza delle giugulari, rumore di trottola alle giugulari, milza appena palpabile, nulla a carico dei polmoni e degli organi addominali: tuttavia il corpo appare ben nutrito. Allo esame del sangue, questo appare chiaro, diafano, acquoso, e all'ingresso si trova emoglobina 0. 25, globuli rossi 2,988,000. Esame degli sputi più volte negativo. Esame delle orine negativo per albumina e zucchero.

FIG. IV.



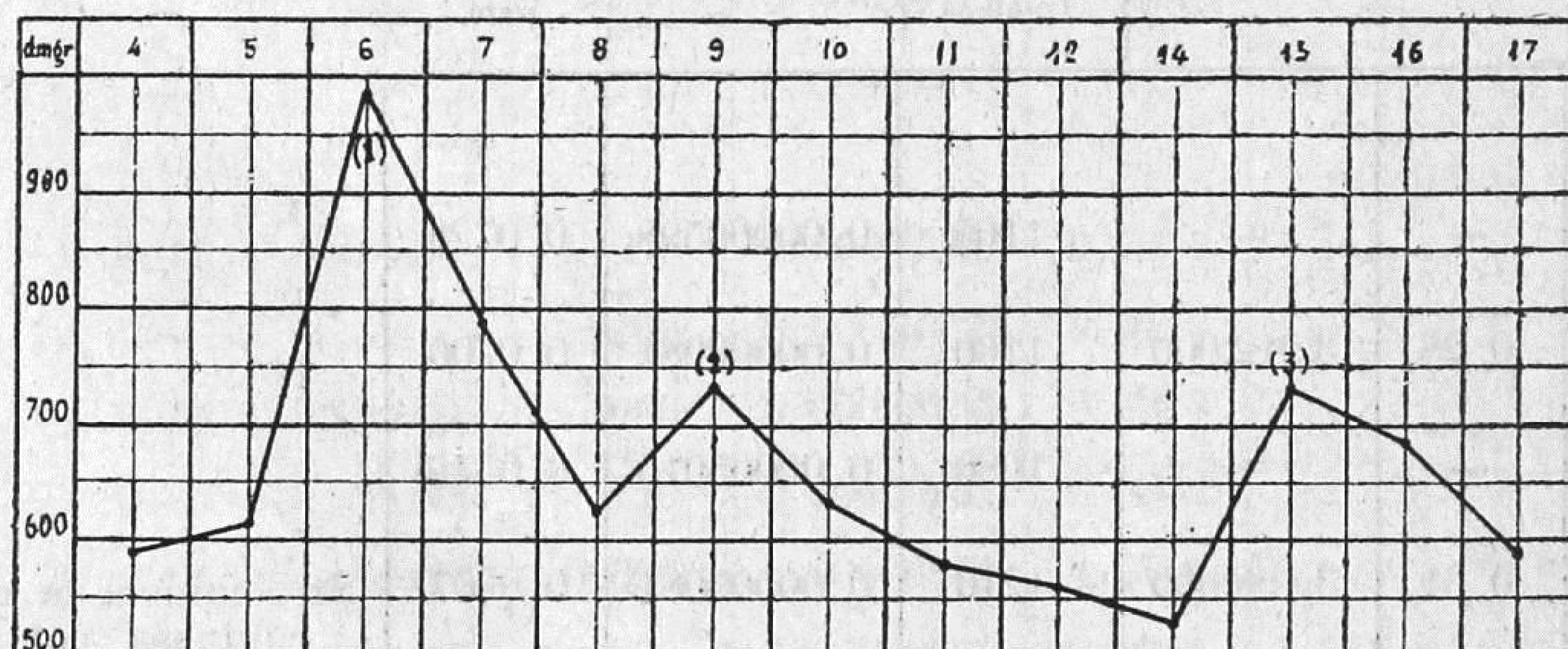
(1) Azione del bagno a vapore in una clorotica da caldo (nei giorni 18 e 20 sono state fatte due doccie fredde).

Data	Emoglobina	Eritrociti	Orina — Quantità giornaliera cmc.	Urobilina per cmc. grm.	Urobilina — Quantità giornaliera grm.	Osservazioni
9 ottobre	—	—	1100	0. 00006598	0. 0726	
10 »	0. 28	3,212,000	1160	0. 00006081	0. 0700	
11 »	—	—	1080	0. 00005015	0. 0542	
12 »	0. 31	3,108,000	1210	0. 00005081	0. 0607	Si comincia la cura ferruginosa con 6 pillole di Blaud p. d.

Data	Emoglobina	Eritrociti	Orina — Quantità giornaliera cmc.	Urobilina — per cmc. grm.	Urobilina — Quantità giornaliera grm.	*Osservazioni*
13 ottobre	—	—	1260	0. 00004663	0. 0587	
14 »	0. 35	3,416,000	1230	0. 00004476	0. 0550	
16 »	—	—	1330	0. 00004274	0. 0568	
18 »	0. 35	3,192,000	1280	0. 00004401	0. 0563	Doccia fredda.
19 »	0. 38	3,330,000	1190	0 00004449	0. 0529	
20 »	0. 40	3,120,000	1340	0 00004027	0. 540	Doccia fredda.
21 »	0. 43	3,368,000	1050	0. 00004149	0. 436	
22 »	0. 45	3,412,000	1300	0. 00007359	0. 947	Bagno a vapore.
23 »	0. 39	3,088,000	1170	0. 00006250	0. 731	
24 »	0. 41	3,128,000	1220	0. 00004663	0. 569	L'inferma è tuttora in osservazione.

OSSERVAZIONE XIII. — P. Elvira di Giuseppe, da Sesto (Firenze), di anni 20, contadina. Clorotica da due anni, in seguito, a suo credere, a dispiaceri amorosi. Nulla di gentilizio. I genitori sono sani, e così pure il fratello e le due sorelle. Mestruata a 16 anni, per circa due anni lo fu regolarmente, poi scarsamente e irregolarmente, con menopause persino di cinque mesi. È amenorroica da due mesi. Lamenta debolezza generale, disappetenza, insonnia, dispnea, cardiopalmo alla minima fatica ed emozione. Nell'inverno poi essa si riduce di male in peggio.

FIG. V.



(1) Azione del bagno freddo in una clorotica da freddo. — (2) Aumento di urobilina al principio delle iniezioni di ferro. — (3) Effetto dello strapazzo fisico.

All'esame fisico presenta un colorito pallido delle mucose, la pelle del volto abbronzata dal sole; ma non una denutrizione notevole del corpo. Leggera tumefazione delle tiroidi. Primo tono indebolito alla punta e soffio sistolico, specialmente sulla polmonare, rumore di trottola nella giugulare. Esame degli sputi negativo. Esame delle orine negativo per albumina e zucchero.

Diario.

Data	Emoglobina	Eritrociti	Orina — Quantità giornaliera cmc.	Urobilina per cmc. grm.	Urobilina — Quantità giornaliera grm.	*Osservazioni*
3-4 settem.	0. 51	3,324,000	1180	0. 00005015	0. 0592	
5 »	—	—	1320	0. 00004663	0. 0614	Col pretesto della pulizia, ordino un bagno.
6 »	0. 46	3,088,000	1270	0. 00007775	0. 0986	Il mattino del 5 l'inferma ha fatto un bagno nel torrente adiacente alla sua abitazione. La sera del 5 temperatura 38°.2, la mattina del 6 temperatura 37°.9, la sera del 6 temperatura 37°.4.
7 »	—	—	1410	0. 00005602	0. 0790	
8 »	0. 49	3,124,000	1280	0. 00005021	0. 0643	
9 »	—	—	1170	0. 00006250	0. 0731	Il giorno 8 ha intrapresa la cura ferruginosa con iniezioni di citrato Merck 0. 10.
10 »	0. 54	3,320,000	1320	0. 00004797	0. 0632	
11 »	—	—	1290	0. 00004476	0. 0577	
12 »	0. 57	3,280,000	1310	0. 00004274	0. 0560	
14 »	0. 58	3,104,000	1270	0. 00004149	0. 0527	Il giorno 14 l'inferma si è recata al mercato a vendere due cesti di fichi.
15 »	—	—	1110	0. 00006598	0. 0732	
16 »	0. 58	3,204,000	1370	0. 00005021	0. 0687	
17 »	0. 60	3,284,000	1260	0. 00004663	0. 0587	Non posso, per la mia partenza, continuare le ricerche.

Osservazione di controllo XIV. — Ragazza sanissima di 26 anni, domestica.

15-16 settembre. Hb 0.94; Gl. R. 4,244,000; urobilina per cmc. 0.00004663; urina delle 24 ore gm. 1460; urobilina *pro die* gm. *0.0681.*

Il mattino del 16 si sottopone a una doccia fredda (a cui non è abituata) di acqua Marcia (temp. 14°).

Hb 0.93; Gl. R. 4,104,000; urobilina per cmc. 0.00005015; urina delle 24 ore gm. 1330; urobilina *pro die* gm. *0.0657.*

Osservazione di controllo XV. — Giovane studente, di anni 22 (lo stesso dell'osservazione I).

10-11 settembre. Hb 0.98; Gl. R. 4,440,000; urobilina per cmc. 0.00004274; urina delle 24 ore gm. 1420; urobilina *pro die 0.0596.*

Il giorno 11 si sottoponea una doccia come sopra.

11-12 settembre. Hb 0.101; Gl. R. 4,332,000; urobilina per cmc. gm. 0.00004149; urina delle 24 ore gm. 1530; urobilina *pro die* gm. *0.0666.*

Osservazione di controllo XVI. — Lavandaia di anni 42 (la stessa della osservazione VII).

12-13 settembre. Hb 0.91; Gl. R. 4,120,000; urobilina per cmc. gm. 0.00004476; urina delle 24 ore gm. 1510; urobilina *pro die* gm. *0.0675.*

Il giorno 13 essa lavora tutto il giorno facendo un enorme bucato.

13-14 settembre. Hb 0.88; Gl. R. 4,040,000; urobilina per cmc. 0.00004663; urina delle 24 ore gm. 1490; urobilina *pro die 0.0696.*

Osservazione di controllo XVII. — Giovane studente di anni 22 (lo stesso delle osservazioni I e XV).

9-10 ottobre. Hb 0.99; Gl. R. 4,488,000; urobilina per cmc. 0.00004027; urina delle 24 ore gm. 1560; urobilina *pro die* gm. *0.0626.*

Il 10 ottobre esso si sottopone, non allenato, ad una gita di circa km. 40 in bicicletta superando salite forti. Hb 0.97; Gl. R. 4,244,000; urobilina per cmc. 0.00006081; urina delle 24 ore gm. 1220; urobilina *pro die* gm. *0.0741.*

Osservazione di controllo XVIII. — B. Isabella fu Alessandro, di anni 20, da Roma, sarta (sala Margherita, letto n. 34), ammalata di artrite reumatoide.

22-23 ottobre 1900. Urobilina per cmc. 0.00004274; orina delle 24 ore cmc. 1330; urobilina *pro die 0.0568.* Il 23 ottobre viene sottoposta ad un bagno a vapore (un'ora circa).

23-24 ottobre. Urobilina per cmc. gm. 0.00005015; urina delle 24 ore cmc. 1080; urobilina *pro die* gm. *0.0542.*

Osservazione di controllo XIX. — Giovane studente di anni 25 (lo stesso dell'osservazione II).

Hb 0.89; Gl. R. 4,480,000; urobilina per cmc. gm. 0.00004401; urina emessa nelle 24 ore cmc 1380; urobilina *pro die* gm. *0.0607.*

Si sottopone ad un bagno a vapore (un'ora circa).

Hb 0.92; Gl. R. 4,368,000; urobilina per cmc. 0.00005021; urina emessa nelle 24 ore cmc. 1220; urobilina *pro die 0.0613.*

Osservazione XX. — Comportamento di alcuni saggi delle urine della clorotica della osservazione XII dopo il bagno a vapore (Si fa orinare prima del bagno a vapore). Entra nel bagno ad ore 9 ed esce alle 10 circa.

Ore 11.30: orina gm. 210; urobilina per cmc. 0.00006598.
» 13.40: » 170; » » 0.00007775.
» 16: » 155; » » 0.00007569.

Urina giornaliera (calcolando le 3 porzioni tolte equivalenti ad un decimo delle urine emesse nelle tre ore sopraindicate) cmc. 1300; urobilina per cmc. grammi 0.00007359; *pro die 0.0947.* (v. osservazione XII).

Alle osservazioni che ho sopra riportate avrei potuto aggiungerne alcune altre, ma ho tralasciato di farlo per brevità e perchè in esse nulla di notevole si trova che non sia compreso nei casi sopra riferiti, che mi sembrano i più dimostrativi fra quanti ne ho raccolto.

Il tempo ristretto, e la stagione sopratutto, non mi hanno permesso di fare osservazioni sopra alcuno di quei casi di clorosi « a frigore » che, se a Roma non sono molto numerosi, capitano tuttavia alcuna volta sotto le nostre osservazioni.

E sarò lieto se, più innanzi, collo spettroscopio alla mano, come si augura il Monari nel suo recente lavoro, già altrove citato, che alcuno possa fare, potrò dimostrare l'aumento di urobilina in taluno di quei casi nei quali la clorosi si è stabilita in maniera quasi improvvisa.

Ad ogni modo anche dalla casuistica che ho potuto raccogliere in pochi mesi di lavoro accurato e continuo, mi pare che possono trarsi delle considerazioni importanti. Debbo premettere peraltro che non ogni clorotica che mi si è presentata sotto occhio ha corrisposto a confermare un aumento di urobilina; anzi sovente ho trovata una quantità quasi invariata di questa sostanza durante l'intero soggiorno nell'ospedale, e talora una diminuzione della quantità che dalle precedenti esperienze ho potuto considerare come fisiologica.

Erano queste, per lo più, forme di clorosi a decorso cronico, di quelle che potrebbero dirsi costituzionali, senza cause determinanti facilmente riconoscibili. In quelle invece ad inizio rapido, con cause occasionali manifeste, ho sempre osservato un sensibile aumento di urobilina nel principio del soggiorno all'ospedale. Questo fatto trae la sua conferma da tutte le osservazioni che ho riportate, fatta eccezione della osservazione XIII.

È notevole altresì il fatto che il fenomeno della urobilinuria è manifesto in modo accentuato solamente nei casi gravi, in quelle ammalate cioè che si presentano all'ospedale in un periodo di acutizzazione del processo morboso.

Sovente all'urobilinuria si accompagna un grado variabile di ipoglobulia e, quando si provoca sperimentalmente l'urobilinuria, si riscontra d'ordinario anche una diminuzione nel tasso emoglobinico e nel numero degli eritrociti.

Dall'esame accurato delle tabelle che ho trascritte mi par lecito quindi trarre le seguenti conclusioni:

1. Nelle clorosi che si manifestano in modo acuto e al principio delle recidive con aggravamento dello stato generale, si riscontra un aumento di urobilina talora notevole, ma abbastanza fugace.

2. Dopo un certo periodo di tempo, che durerebbe, secondo le mie esperienze, dai quattro ai sette giorni, la quantità giornaliera di urobilina tende a divenire costante, e spesso è realmente al disotto della cifra contenuta normalmente nelle orine fisiologiche.

3. Lo strapazzo fisico, il bagno freddo, la febbre, il bagno caldo, possono portare l'urobilinuria nelle clorotiche. Esiste peraltro una specie di specificità nella reazione che alle varie cause presentano le clorotiche.

Il bagno freddo provoca urobilinuria nelle clorotiche da freddo e in quelle

che durante la stagione invernale vanno soggette a una riacutizzazione della malattia. Il bagno caldo provoca urobilinuria nelle clorotiche che peggiorano durante l'estate. In queste il bagno freddo non mi ha mai fatto osservare aumento di urobilina in modo apprezzabile.

Dalle mie esperienze di controllo risulta che in individue normali, le stesse cause, o cause anche di maggiore entità, non provocano urobilinuria nello stesso grado che nelle clorotiche.

Quanto all' aumento di urobilina che l'Hayem ed il Winter hanno trovato al principio della cura ferruginosa, mi sembra che il fenomeno non sia costante.

L'ho tuttavia riscontrato più volte, ma soltanto quando la somministrazione avvenga per via ipodermica. Ciò risulta dalle osservazioni X e XIII, e da una altra che non ho riportata.

Volendo ora porre in relazione questi risultati clinici e sperimentali colla resistenza del sangue clorotico e colla natura dell'alterazione ematica propria della clorosi, si potrebbe, mi sembra, concludere:

1. Il sangue clorotico, o, per meglio dire, i globuli rossi delle clorotiche, presentano una resistenza minore del normale alle varie cause di distruzione globulare. Questa minor resistenza, lo dobbiamo ammettere coll'Arcangeli, è specifica per le varie forme di clorosi e si manifesta per le cause occasionali e per le cause adiuvanti che hanno prodotto o aggravato il processo morboso.

Il comportarsi dell'isotonia del sangue clorotico, che l'Arcangeli col metodo del Viola, e il Monari col metodo del Biso, hanno trovata diminuita durante il periodo di maggior gravità, e poi tendente a portarsi alla norma nel periodo della guarigione, è una prova di più a conferma di questo fatto.

Lo studio della resistenza degli eritrociti nelle clorotiche ha portato i diversi autori a conclusioni disparate. Mi sembra tuttavia che nelle mie ricerche possano trovare appoggio i sostenitori della diminuita resistenza, che sono del resto i più numerosi (Hayem, Murri, Arcangeli, Ventrini, Marchesini, Monari, ecc.).

2. Nello stabilire la ipoglobulia clorotica entra come determinante o, per lo meno, come adiuvante la citemolisi. E questa stessa convinzione trasparisce dal lavoro citato del Murri, da quello dell'Arcangeli e di molti altri. Persino dal lavoro del Monari si rileva una tendenza ad ammetterla, benchè l'ostacolo della diminuzione dell'urobilina, di cui egli è convinto, gli faccia accettare con minore facilità l'ipotesi. Le mie osservazioni forniscono nuovo appoggio alla teoria che fa derivare l'ipoglobulia, totalmente o parzialmente, dalla citemolisi.

La parte chimica e spettroscopica di questo mio lavoro è stata svolta nel laboratorio di Fisiologia e in quello di Farmacologia della R. Università di Roma.

Sento ora il dovere di rendere vive grazie al prof. Arcangeli che ha messo

a mia disposizione il ricco materiale della parte dell'ospedale di S. Giovanni affidata alle sue cure, ed è stato largo con me di consigli e di aiuto.

Ringrazio pure l'illustre prof. COLASANTI per la cortese ospitalità offertami nel suo laboratorio e gli egregi dottori JACOANGELI e BONANNI per avere prima guidate e poi controllate le mie ricerche spettrofotometriche.

Roma, 30 ottobre 1900.

III.

Sulla funzionalità renale e ricambio materiale

NOTE CLINICHE E SPERIMENTALI

per il DOTT. PROF. G. FORNARIO.

(*Continuazione; vedi fasc.* 9)

Sciord.... di anni 45, maritata senza figli.

Da un anno circa avverte un senso di peso ai reni, inappetenza e debolezza generale, oltre un senso indeterminato di malessere. Da qualche tempo ha avvertito delle mosche volanti.

Non esiste alcun fatto somatico degno di nota.

L'esame dell'urina ha dato i seguenti risultati al 25 luglio 1900:

Quantità 1000 cmc., lievemente alcalina, di aspetto torbido, di colore giallo cedrino chiaro, di peso specifico 1016.

All'esame microscopico leucociti - Cristalli di urato di ammonio e fosfato doppio ammonico magnesiaco - Frammenti di cilindri renali granulo-grassosi - Cellule epiteliali vaginali.

Urea, per ‰ 18.15, nelle 24 ore 18.15.
Acido urico 0.62, » 0.62.
Acido fosforico 1.94, » 1.94.
Cloruro di sodio 10.15, » 10.15.
Glucosio nulla.
Albumina 0.103, » 0.103.
Indicano tracce.
Pigmenti biliari assenti.
Il 3 agosto si procedette all'esame dell'joduro.

Data		Saliva	Urina		Osservazioni
Giorno e mese	Ore	— Reazione joduro	Quantità — cmc.	Reazione joduro	
2-VIII	10. 15 a				Preso joduro (0.10) ore 10 ant. in capsula gelatinosa.
	10. 30	—	12	—	
	10. 35	++			
	10. 45	+++	14	—	
	12. 00	+++	2	—	
	12. 15 p.	+++	4	—	
	12. 30	+++	4	—	
	1. 15	+++	6	..	
	2. 00		10	—	
	2. 15		23	+	
	2. 30		5	—	
	2. 45		6	—	
	3. 00		5	—	
	3. 15		2	—	
	3. 30		9	—	
	4. 15		60	—	
	6. 15	+++	....	—	
	8. 15	++	25	—	
	9. 15	+	30	—	
	10. 15	+	15	—	
	11. 15	+	10	—	
3-VIII	6. 15 a	+	120	—	
	7. 15	+	20	—	
	8. 15	—	22	—	

Il 4 agosto si procedette all'esame del bleu di metile preso per la bocca.

Data		Urina						*Osservazioni*
			Colore		Cromogeni			
Giorno e mese	Ora	Quantità — cmc.	Massivo	Cloroformio	Lβ	Lγ	Percloruro di ferro	
4-VIII	8.00 a.							0.5 bleu di metilene 250 gm. di acqua distillata a bere.
	8.15	27	verde	celeste	—	.	...	
	8.30	70	celeste	id.	—	+	+	
	8 45	13	id.	id.	—	+	+	
	9.00	6	bleu	bleu	—	++	++	
	9.15	6	id. +	id.	—	++	++	
	9.30	5	id.	id.	—	+..	+	
	9.45	6	id.	bleu-forte	—	+	+	
	10.00	65	id. ++	id.	—	+	+	
	11.00	30	id. +	bleu	—	+	+	
	12.00	27	bleu-verde	id.	—	...	..	
	1.00 p.	36	id. +	id.	—	....	....	
	2.00	75	bleu-verde	bleu-pallid.	—	.	...	
	3.00	70	verdognolo	id.	—	....	....	
	4.00	45	id.	cilestre	—	....	...	
	6.00	33	verde-chiaro	bleu	—	....	...	
	8.15	40	verde-puro	id.	—	...	...	
	9.15	20	verde-bleu	id.	—	....	....	

Data		Urina						Osservazioni
Giorno e mese	Ora	Quantità — cmc.	Colore		Cromogeni		Percloruro di ferro	
			Massivo	Cloroformio	Lβ	Lγ		
4-VIII	10.15	28	verde-bleu	bleu	—	...	...	
	11.15	15	id.	id.	—	....	...	
5-VIII	7.00 a.	185	id.	id.	—	....	....	
	9.00	25	verde	bleu	—	+	+	
	12.00 m.	60	verde	id.	—	—	—	
	2.00 p.	65	verde	celeste	—	....	...	
	4.00	160	verde	id.	—	+	+	
	6.00	40	id.	id.	—	+	+	
	8.00	25	id.	id.	—	—	—	
	10.00	30	id.	id.	—	—	—	
6-VIII	7.00 a.	150	id.	id.	—	—	—	
	9.00	55	id.	id.	—	—	—	
	12.00	85	verde	celeste	—	—	—	
	2.00 p.	55	id.	id.	—	—	—	
	4.00	205	incolore	id.	—	—	—	
	6.00	80	id.	id.	—	—	—	
	8.00	100	id.	id.	—	—	—	
	10.00	80	id.	id.	—	—	—	
	12.00	20	verdognolo	id.	—	—	—	

Risulta dall'esame di queste prove che il joduro passò appena per brevissimo tempo nelle urine, in tracce appena sensibili, e per soli 15′ in modo positivo, e che il bleu di metile passò rapidamente nelle urine, ma durò meno di due giorni e mezzo, che il cromogeno β mancò interamente, che il cromogeno γ rapidamente diminuì d'intensità e cessò prima che il bleu; infine che l'esame al percloruro di ferro dette risultati analoghi all'acido acetico pel cromogeno γ, e comprovò i fatti riscontrati antecedentemente.

Infermo n. 12. Ammalato nell'Ospedale di Kasr el Ein, riparto del dott. TOLLER.

È infermo da parecchio tempo di sofferenze indeterminate.

L'esame dell'urina ha rilevato albumina $^{2}/_{3}$ gram. per $^{0}/_{00}$ - Urea 12.50 per $^{0}/_{00}$ - Cilindri epiteliali - Corpuscoli rossi di sangue.

Diagnosi: Morbo di Bright riacutizzato.

Ecco la quantità di urina emessa nei giorni 11, 12, 13, 15 luglio 650, 600, 750, 876. Forma parenchimale cronica.

Il 16 luglio veniva sottoposto alla prova dell'joduro di potassio.

Data		Saliva	Urina		*Osservazioni*
Giorno e mese	Ora	reazione	Quantità	Reazione jodica	
15-VII	9.50				Preso joduro 0.10 in capsula gelatinosa.
	10.00				
	10.15	+	55	—	
	10.20	+			Non ha potuto urinare.
	10.40	++	60	—	
	11.5	+++	75	—	
	11.25	+++	30	—	
	1.00 p.	+++	18	—	
	2.00		27	—	
	3.00		67	—	
	4.00		70	—	
	5.00		65	—	
	6.00		35	—	
	7.00		34	—	
	8.00 p.		30	—	
16-VII	7.00		30	—	
	8.00		64	—	
	9.00		60	—	
	11.40	++	50	—	

Da questa prova risulta che il joduro di potassio non è passato nelle urine, mentre nella saliva il suo passaggio è stato constatato ancora dopo 24 ore.

Il giorno 16 luglio veniva praticata la prova del bleu di metile. Iniezione ipodermica di 5 centig. su 1 gram. d'acqua. Ecco la tabella:

Data		Urina					Osservazioni
Giorno e mese	Ora	Quantità — cmc.	Colore Massivo	Colore Cloroformio	Cromogeni Lβ	Cromogeni Lγ	
16-VII	11. 30 a	10					Iniezione 0. 05 — acq. 1.
	11 55	12	incolore	bleu	—	....	
	1. 00 p.	18	verde	id.	—	+++	
	2. 00	28	id.	id.	—	++++	
	3. 00	14	id.	id.	—	++	
	4. 00	20	id.	celestrino	—	+++	
	5. 00	24	id.	bleu debole	—	+++	
	6. 00	23	id.	bleu forte	—	+++	
	7. 00	8	id.	id.	—	+++	
	8. 00 p.	30	bleu	id.	.	+++	
17-VII	7. 00 a.	32	verde olivastro	verde	..	+++	
	8. 00	24	verde carico	id.	—	+++	
	9. 00	20	verde	id.	..	+++	
	11. 00	34	verde	verde	—	++	
	12. 00	18	id.	chiaro	+	++	
	1. 00 p.	8	id.	verde	—	++	
	2. 00		id.	violetto	—	+++	
	3. 00		chiaro	verde	—	++	
	4. 00	200	verde pallido	id.	—	++	

Data		Urina					Osservazioni
			Colore		Cromogeni		
Giorno e mese	Ora	Quantità — cmc.	Massivo	Cloroformio	Lβ	Lγ	
	5. 00 p.		verde pallido	violetto leggeriss.	—	+++	10 cmc. di urina. Sono trattati col cloroformio e filtrati. Il filtrato limpido, chiaro, trattato al calore e all'acido acetico è raffreddato (tracce di cromogeno), rifiltrato dopo trattamento al cloroformio. Aggiungendosi cloroformio e percloruro di ferro non si ha reazione di joduro.
	6. 00		verde bleu	bleu	·	++	
	7. 00		verdognolo	celeste	·	++	
	8. 00 p.	400	id.	verde	+	+++	
18-VII	7. 00 a.	34	id.	id.	·	++	
	8. 00	60	id.	incolore	—	++	
	9. 00	50	giallo verde	id.	—	++	
	11. 00	25	verde pallido	incolore	·	++	
	12. 00	24	id.	id.	+	++	
	1. 00 p.	42	id.	id.	—	+	
	2. 00	30	id.	id.	—	···	
	3. 00	35	incolore	+	···	+	
	4. 00	40	id.	+		+	
	6. 00	30	verdastro	+		···	

Data		Urina					Osservazioni
Giorno e mese	Ora	Quantità — cmc.	Colore		Cromogeni		
			Massivo	Cloroformio	Lβ	Lγ	
	7.00	51	incolore	+	—	....	
	8.00	45	id.	+	—	+ ...	
19-VII	7.00 a.	62	verdognolo	—	+	.	
	8.00	65	incolore	—	—	.	
	9.00	60	id.	—	—	.	
	11.00	200	id.	—	—	—	

Questa osservazione ha dato luogo alle seguenti conclusioni:

1° Il joduro non è passato per nulla nelle urine, è passato immediatamente nella saliva e la sua presenza è durata più di 24 ore.

2° Il bleu di metile è passato nelle urine ed il suo passaggio è durato tre giorni precisi, ciò che corrisponderebbe alla media normale. L'esame dei cromogeni ha mostrato variazioni rilevanti pel cromogeno β; esso è comparso tardi, dopo 9 ore dall'iniezione, ed in tracce; ed in tracce più volte è comparso e scomparso, solo tre volte si è avuto normale reazione. Il cromogeno γ rispondeva alle norme comuni.

3° Durante le prove del bleu tre volte il cloroformio ha assunto una tinta violetta, la quale ci ha indotti a rifare il saggio di reazione del ioduro, cioè percloruro di ferro e cloroformio, che sono risultate infruttuose.

Di Napoli, d'anni 43, cantante, è stato sempre bene insino a tre anni sono. Non ha mai avuto malattie veneree nè sifilitiche. Non ha abusato di vino. Si è esposto a influenze reumatizzanti da circa tre anni. La malattia presente ebbe decorso insidioso e si rivelò solo per una dispnea intensa, senza febbre, che gl'impediva ogni occupazione, ogni riposo. Nell'urina fu trovata albumina e fu curato per malattia di cuore.

Dopo sei mesi ebbe vomito incoercibile ed edema agli arti inferiori – non che dispnea – ed il 7 dicembre 1898 l'esame dell'urina, praticato dal PRIMAVERA in Napoli, dava il seguente risultato.

P. sp. 1020, reazione acida, aspetto perfettamente limpido, colore normale. Albumina appena un quinto di grammo per litro. Assenza di muco-pus, zucchero diabetico, acido etil di acetico, di acetone e pigmenti patologici di ogni maniera, tranne una traccia piccolissima di emoglobina. Leggermente scarsi i pigmenti ordinari e i cloruri, anche scarsi ma discretamente gli urati: questi sono un po' più che compensati dall'acido urico libero. Normali i fosfati terrosi, l'urea, l'indossisolfato potassico.

Nel sedimento si son trovati parecchi cristalli di acido urico, rarissime emasie pallide

e rarissimi cilindri finamente granulosi e di color paglia. Niente cristalli ossalici, nè altro d'importante.

Da quel tempo l'infermo ha avuto diverse ricadute – sempre sotto forma di dispnea intensa e lievi edemi – sicchè si è rimesso alla dieta lattea, da cui ha tratto vantaggi, benchè omai ne sia stanco.

Il 4 maggio veniva all'osservazione mia: uomo robusto di valida costituzione scheletrica e muscolare; pallidissimo. Si doleva di debolezza generale e mal di capo.

Somaticamente dimostrava lieve ipertrofia del ventricolo sinistro e rumore di galoppo. Nessun altro fatto degno di nota.

L'esame dell'urina praticato il giorno 4 maggio dal dott. POTZULO dette i seguenti risultati:

Urina 850 cmc. reazione acida, colore giallo ambra. Peso specifico 1028;
Tracce indosabili di albumina, saggiata al reattivo di Tanret;
Urea 35.82 per mille, nelle 24 ore 30.44;
Acido urico 0.72 per mille, nelle 24 ore 0.61;
Acido fosforico 3.67 per mille, nelle 24 ore 3.20.
Cloruro di sodio 10.50 per mille, nelle 24 ore 8.92;
Assenza d'indicano e pigmenti speciali. Numerosi cristalli di ossalato di calce, qualche leucocito e cilindro granulo grassoso.

L'esame dell'urina ripetuto il 14 maggio dette i seguenti altri risultati: P. sp. 1024; albumina tracce indosabili; urea 19.58 per mille.

Il 15 maggio alle 9 antimeridiane prendeva 0.05 bleu di metile in 250 grammi di acqua il risultato fu assolutamente negativo, sia pel bleu, che pei cromogeni; le urine furono del tutto immuni di ogni colore, ogni cromogeno.

Il 25 maggio fu fatta, alle 10 antimeridiane, un'iniezione ipodermica di 0.05 bleu di metile, 0.005 florizina, un grammo di acqua distillata.

Ecco il risultato ottenuto:

Data		Urina				
Giorno e mese	Ora	Quantità — cmc.	Colore	Cromogeno β	Cromogeno γ	Zucchero
25·V	10·00 a.					
	10.30	5	verde	(—)	(—)	(—)
	10.45	10	id.	(—)	(—)	(—)
	11.00	14	id.	(—)	(—)	(—)
	11.30	8	id.	(—)	(—)	(—)
	12.00	12	id.	(—)	(—)	(—)
	12.30 p.	6	bleu carico	(—)	(—)	(—)
	1.00	7	id.	(—)	(—)	(—)
	1.30	5	id.	(—)	(—)	(—)
	4.30	125	id.	(—)	(—)	(—)
	5.00	20	id.	(—)	(—)	(—)

Data		Urina				
Giorno e mese	Ora	Quantità — cmc.	Colore	Cromogeno β	Cromogeno γ	Zucchero
	6. 30	35	bleu carico	(—)	(—)	
	7. 30	25	id.	(—)	(—)	
	8. 30	5	id.	(—)	(—)	
	9. 30	50	id.	(—)	(—)	
	10. 30	35	id.	(—)	(—)	
	11. 30	55	id.	(—)	(—)	
26-v	6. 30 a.	55	verde	(—)	(—)	
	7 30	45	id.	(+)	(—)	
		517				
		mancano circa 300 cmc. a completare il volume delle 24 ore				
	11. 30	185	verde	(+)	(—)	
27-v	6. 30 a.	215	id.	(+)	(—)	
	9. 30	45	id.	(+)	(—)	
		445				
	2. 00 p.	110	verde	(+)	(—)	
	4. 30	155	id.	(+)	(—)	
	7. 30	120	id.	(+)	(—)	
	12. 00	195	id.	(+)	(—)	
28-v	6. 30 a.	240	verdognolo	(—)	(—)	
	8. 30	30	id.	(—)	(—)	
		820				

Data		Urina				
Giorno e mese	Ora	Quantità — cmc.	Colore	Cromogeno β	Cromogeno γ	Zucchero
	2. 00 p.	140	verdognolo	(—)	(—)	
	5. 00	230	id.	(—)	(—)	
	10. 30	215	id.	(—)	(—)	
29-v	6. 30 a	350	id.	(—)	(—)	
		935				
	12. 00	125	verdognolo	(—)	(—)	
	5. 00 p	230	id.	(—)	(—)	
30-v	1. 00 a.	315	id.	(—)	(—)	
	6. 30	175	id.	(—)	(—)	
	8. 30	70	id.	(—)	(—)	
		915				
	2. 00 p.	135	pallido	(—)	(—)	
	8. 00	200	id.	(—)	(—)	
	12. 00	300	id.	(—)	(—)	
31-v	6. 30 a.	275	lievissimo	(—)	(—)	
	8. 00		cessa	(—)	(—)	

Risulta così da questo esperimento che la reazione della florizina è interamente mancata. Che la reazione del bleu si è prolungata per cinque giorni, ed è stata incompleta perchè è mancato del tutto il cromogeno γ; ed il cromogeno β, comparso verso la fine del primo giorno, è durato solo per alcune ore, in tutto 17.

Per rilevare se nelle differenze tra i risultati dell'esame del bleu introdotto per la bocca da quelli del bleu introdotto ipodermicamente, vi concorresse il potere assorbente dello stomaco, procedetti al saggio dell'ioduro nella saliva e nell'urina secondo il metodo abituale da noi preferito.

Il saggio della saliva venne praticato sulle carte amidonate coll'acido nitrico fumante; il saggio dell'urina col cloroformio e percloruro di ferro.

Ecco i risultati ottenuti.

Di Napoli:

5 giugno: Urina: *percloruro di ferro – Cloroformio.*
Saliva: *prov. carta amidon., acido nitrico nitroso.*

Ore 8. 40 ioduro 0. 10 in capsula gelatina.
» 8. 45 saliva (—) urina (—).
» 9. 10 » tracce (+) » (—).
» 9. 20 » (+ +) » (—).
» 9. 40 » + + » (—).

7 giugno:
Ore 9. 25 ioduro 0. 10.
» 9. 45 saliva (+) urina (—).
» 10. 55 » (+ +) » (—).
» 11. 35 » (+ +) » (—).
» 12. 35 » (++) » (—).
» 2. 35 » (+) » (—).

8 giugno:

Ore 7 » (+) » (—). Urine tutte raccolte dalle 2. 35 al mattino successivo.

11 giugno:

Ore 8. 50 ioduro di potassio 0. 50 in capsula gelatinosa.
» 9. 5′ saliva (+) urina. Quantità.
» 10. 5 » (+) » *100* gm. (—).
» 1 pm. » (+ +) » *115* » (+).
» 5 pm. » (+ +) » *165* » (—).
» 12 » » *240* » (—).

12 giugno:

Ore 8 ant. saliva urina *230* gm. (—).
» 10 ant. » (+ +) » *890* » (—).

14 giugno:

Ore 9 ant. ioduro gm. 1 gm. 250 di soluzione.
» 10 urina (—) Quantità gm. 408.
» 11 » (—) » » 70.
» 12 » (—) » » 30.
» 13 » (—) » » 120.

15 giugno:

Ore 9 ant. urina (—) Quantità gm. 360.

610.

Evidentemente non esisteva difetto di assorbimento da parte dello stomaco; il difetto era imputabile ai reni.

Il 24 giugno, ripetuta la prova del bleu di metile, 0. 10 in 300 grammi di acqua per la bocca, si è avuta eliminazione del bleu per tre giorni e mezzo, con assenza dei cromogeni.

Dalla disamina del caso e degli esperimenti relativi vengono fuori le seguenti considerazioni.

La quantità di albumina, appena in tracce indosabili, la quantità ordinaria dei cloruri, l'urea talvolta aumentata (30. 44 nelle 24 ore) e l'aumento di acido urico (0. 61) facevano ritenere a sufficienza buona la filtrazione renale.

Fatti positivi della lesione renale erano qualche leucocito e cilindro granuloso grassoso non che una relativa scarsezza di urina oscillante tra 600-900, la quale neppure era molto eccessiva, tenuto conto dei grandi calori estivi (40 cent. T. nord, all'ombra), e della relativa evaporazione cutanea e pulmonare.

Tuttavia l'esame della funzionalità renale significò profonde ed estese anomalie rilevate più specialmente all'esame della florizina e dell'ioduro. L'iniezione di florizina non dette nessuna reazione di glucosio; e il ioduro, alla dose di 0. 10-1. 00, non passò nelle urine. Anche il bleu di metile dette risultati importanti. Al primo saggio di 0. 05 di bleu, ingerito in 300 grammi di acqua, l'urina non dette alcuna colorazione. Al secondo esame, il passaggio durò cinque giorni, mancando però sempre il cromogeno γ, e solo per qualche ora, apparendo il cromogeno β, benchè tardivamente e per brevissimo tempo.

Dalla comparazione di queste tre prove risulta la grave alterazione renale patita, e il grave stato funzionale residuato. Oltre ciò risulta da queste tre prove il valore di tutte assieme e di ciascuna, che più tardi considereremo più particolarmente.

(Continua).

Tip. Nazionale di G. Bertero e C. L. Trimani, *segr. resp.*

(48)

Anno VIII. Roma, novembre 1901 Vol. VIII-M. (fasc. 12).

IL POLICLINICO

SEZIONE MEDICA

DIRETTA DAL

Prof. GUIDO BACCELLI

Direttore della Regia Clinica medica di Roma

SOMMARIO.

I.

Clinica Medica generale della Università di Siena

Studio anatomo-patologico e clinico sul policlono

per il prof. VINCENZO PATELLA.

Devo al prof. Murri l'incitamento a compiere questo studio, ad attuare il quale ero alquanto alieno per la considerazione che, volendo praticare una ricerca anatomo-patologica completissima, rigorosissima del caso che ebbi la fortuna di osservare, nel decorso anno, ero costretto, sopratutto non potendo valermi dell'aiuto del personale della clinica, a dedicarvi un tempo eccessivamente lungo.

Ora mi trovo altamente soddisfatto di avere dato ascolto al saggio consiglio dell'illustre clinico di Bologna, perchè, sopratutto, data la purezza e la intensità del quadro clinico offerto dal mio paziente, i risultati anatomo-patologici, come si vedrà, sono veramente importanti, tali da compensarmi a iosa dell'enorme dispendio di tempo, che mi fu necessario per conseguirli.

Panichi Giovanni, di 51 anni, nato in Arezzo, bracciante, entra in clinica il 21 settembre 1899.

Ereditarietà. — Padre morto a 44 anni per affezione cardiaca, consecutiva a reumatismo articolare acuto, passato allo stato di cronicità. La madre, che morì a 77 anni, dopo la morte del marito cominciò a soffrire di accessi convulsivi, assai frequenti (1-2-3 al dì), che la molestarono per circa 20 anni: tali accessi, che erano caratterizzati da contrazioni toniche cloniche, apsichia completa, talora schiuma alla bocca, duravano circa 20-30 minuti e lasciavano la donna in uno stato di cospicua depressione cerebro-spinale.

Nulla sa degli zii paterni e materni. Ebbe diversi fratelli, taluni morti non sa per quali condizioni: pare che uno sia venuto a soccombere per infezione malarica.

Anamnesi remota. — Nato a termine, ebbe l'allattamento materno e crebbe in buone condizioni. A nove mesi ebbe il vaiuolo. Pare che nel periodo della giovinezza sia andato soggetto a nevralgia sopraorbitaria sinistra, che, tratto tratto, lo molestò anche nell'età adulta.

A 16 anni, pare in seguito ad uno spavento provato durante una lite cruenta, di cui fu spettatore, ebbe, quasi subito dopo questa, un attacco convulsivo, che si iniziò con senso di formicolìo al pollice, che ascese fino alla spalla, e dopo il quale esplosero i fatti convulsivi con assoluta perdita di coscienza.

Il paziente si riebbe dopo mezz'ora: per circa tre mesi, ad ogni 8-10 giorni, senza causa nota, si ripetè tale accesso: quindi scomparve del tutto. A 18 anni ebbe una infezione, che qualifica per miliare: a 19 anni ebbe un reumatismo articolare afebbrile, per il quale fu impotente a lavorare per circa un anno. Riprese le sue faticose mansioni, s'avvide che il più piccolo sforzo gli determinava cardiopalmo.

Nel 1895 ebbe una bronchite e quindi, poco appresso, un ittero, che gli durò qualche mese.

Nel maggio 1897 ebbe una grave enterite, dalla quale, dopo 30 giorni di durata, gli residuò una grande depressione di forze e facile vulnerabilità dello apparato digestivo.

Il 16 novembre, il paziente trovandosi a lavorare a Grosseto, fu colpito da grave accesso di febbre malarica, che si ripetè quotidianamente fino a tutto gennaio. Portato allo spedale di Bibbiena potè guarire della grave infezione.

Fu modico bevitore di vino: rifuggì sempre dagli alcoolici; poco dedito alla Venere, non contrasse mai qualsiasi infezione negli amplessi sessuali: non fece uso di tabacco.

Anamnesi prossima. — Uscito il paziente dallo spedale di Bibbiena, verso la fine del febbraio 1898, tre giorni dopo fu ripreso dalla febbre, che si ripetè ad ogni dì per otto giorni. Nell'insorgenza dell'ultimo accesso febbrile il paziente s'avvide che, in luogo del tremito durante il brivido iniziale dell'accesso, fu colto da scosse ritmiche delle braccia, le quali durarono fino a che la febbre non scomparve, in quel giorno, del tutto.

All'indomani, non essendosi questa ripetuta, circa due ore dopo dell'ora, nella quale, nei dì precedenti, si iniziava l'accesso, ricomparvero le scosse ritmiche alle braccia, che durarono ininterrotte sino alla sera. Questi fatti si ripeterono per 5-6 giorni di seguito, dopo i quali si modificarono nel senso che le contrazioni predette si fecero meno frequenti e non duravano che pochi minuti e persistevano (in numero di 30-40-60 accessi) tutto il dì, meno la notte, durante la quale riposava bene.

Inetto il paziente a qualsiasi lavoro, in causa dei predetti fenomeni, sui quali, fin da principio, non potè esercitare una inibizione colla volontà, comincia per esso una iliade di patimenti, essendosi dato alla vita randagia, procurandosi con la questua i mezzi per la vita.

Da Bibbiena si reca a piedi a Firenze: quivi gli accessi clonici alle braccia

si erano fatti più miti e meno frequenti. Desideroso di procurarsi i mezzi di sostentamento col lavoro, al quale il paziente si lusingava di essere atto, abbandonò Firenze per recarsi in Maremma.

Fece egli una marcia forzata di sette ore, durante le quali non prese cibo: nell'avvicinarsi a Poggibonsi ripresero gagliardi i cloni alle braccia, le quali tra tra l'uno e l'altro spesso rimanevano rigide. In tale circostanza ebbe a provare un nuovo fatto, quello della comparsa di fenomeni agli arti inferiori, simili a quelli dei superiori. Per ciò il Panichi potè stentamente portarsi avanti: più volte fu costretto arrestarsi per via, talora cadde lungo la strada. Arrivato a Poggibonsi non fu ammesso nello spedale, perchè non aveva febbre. Soccorso dalla carità pubblica, rimase il malato qualche giorno a Poggibonsi: durante questo lasso di tempo i fenomeni clonici si erano fatti stabili anche negli arti inferiori, quivi comparendo con intervalli varianti da 20 minuti a 3-4-6 ore.

Durante questi periodi di sosta il paziente non avvertiva molestia alcuna: poteva camminare bene. Fu fatto rimpatriare e ritornò nel Casentino, ove rimase fino al 28 dell'aprile 1899. Durante questo periodo gli accessi clonici comparvero con varia frequenza ed estensione di localizzazione: talora un solo arto, superiore od inferiore, ma più spesso ambedue gli arti superiori od inferiori, talora, assai di raro, tutti e quattro erano colpiti dai cloni, che duravano variamente, talvolta questi mancavano per 3-4 giorni. Nella seconda metà di aprile i fenomeni ripresero in vigore e frequenza, talchè il Panichi scese ad Arezzo per essere ammesso nel locale ospedale. Entrato il paziente in questo per tre dì non ebbe il più piccolo clono; ma dopo questi per un giorno intero ne ebbe di molto intensi e straordinariamente duraturi, talchè gli fu proposto di lasciarsi fare delle causticazioni lungo la rachide.

Il paziente fu tanto poco persuaso di questa proposta che, senz'altro, abbandonò lo spedale.

Si noti che già da qualche mese, dopo ogni accesso veemente, sopratutto se alquanto duraturo, il paziente veniva colpito da intenso cardiopalmo e cospicua dispnea.

Il paziente da Arezzo si recò a Rapolano, girovagando per circa 40 giorni per la vallata del Chiana e vivendo di elemosina: durante questi giorni, varianti per grado, diffusione e durata, ebbe i soliti accessi. A Rapolano fece dei bagni caldi, dopo i quali il paziente ebbe una tregua di 16 giorni, la quale fu susseguita da una esplosione di accessi, quali mai ebbe in passato nei rapporti della intensità e della generalizzazione dei cloni. Da Rapolano passò a Firenze ed il 22 giugno fu accolto nell'Ospedale di Santa Maria Nuova, ove rimase 48 giorni, durante i quali non ebbe sensibili migliorie. Da Firenze fu fatto rimpatriare: di bel nuovo sceso in Arezzo, tornò a Rapolano, ove, fatti pochi bagni, ottenne la scomparsa dei cloni per più giorni di seguito. Ma come l'altra volta, dopo questa, i fenomeni si ripresentarono con insolita intensità e frequenza. Dopo una peregrinazione nei dintorni di Siena, il paziente si presentò il 21 settembre 1899 al nostro ospedale, ove fu accettato.

Esame obbiettivo.

L'esame viene attuato in un periodo di calma, ottenuto con un bagno tepido, alquanto protratto. Uomo di robusta costituzione: scheletro bene conformato, masse muscolari bene sviluppate: pannicolo adiposo piuttosto scarso: colorito brunastro della cute, mucose abbastanza rosee.

Esame del sistema nervoso.

Funzioni psichiche:

Atteggiamento, nulla di speciale.

Memoria molto bene conservata tanto delle cose passate, come delle recenti.

Attenzione normale.

Percezione, ideazione normali.

Linguaggio normale in tutte le sue manifestazioni.

Trofismo. — Muscoli bene sviluppati, sopratutto ai polpacci, agli avambracci: discreto grado di ipertonicità: si nota una lieve prevalenza di sviluppo nei muscoli del braccio di destra: il paziente è destro.

Motilità. — Come si disse, il paziente è in uno stato di quiete dopo il bagno fatto a tale scopo per potere attuare il presente esame. Il bagno induce una cessazione pronta, completa e talora abbastanza duratura, dei cloni, dei quali è in preda il malato durante la veglia; talchè bagno tepido, sonno, agiscono in modo identico. Anche la concentrazione prolungata dell'attenzione verso qualche obbietto fa scomparire i cloni: così durante la esposizione dei fatti concernenti l'anamnesi il paziente rimase in uno stato di calma.

I movimenti, che agitano il paziente, dei quali ci occuperemo in seguito, non subiscono modificazione alcuna per effetto della luce o della oscurità: risentono qualche vantaggio dallo stato di quiete dell'ambiente, mentre si esagerano nelle opposte condizioni. Essi sono abitualmente localizzati ad un arto, ma talora comprendono i quattro arti: la faccia ne è sempre esente.

I movimenti volontari esagerano il clonismo, così pure la deambulazione che ne riesce difficile; le contrazioni cloniche dei muscoli della sura sono così poderose da sollevare quasi sugli apici dei piedi il paziente, che ricade battendo con forza i talloni sulla terra, dando luogo a forte rumore se porta gli stivali.

Come si dirà nella esposizione dello spoglio dei diari, il paziente, durante un accesso, se intenso e duraturo, è colto da cianosi, da cardiopalmo, da senso di ansia: fenomeni questi che poi, col cessare dell'accesso, vanno gradatamente scomparendo.

Il clonismo è esagerato dagli stimoli cutanei, dalla pressione e da qualunque urto sugli arti. La volontà non esplica alcuna influenza su di esso: anzi sotto lo sforzo volitivo si esagerano, comparendo in gruppi muscolari che altrimenti sarebbero rimasti allo stato di quiete.

Forza muscolare. — Il malato mostra di avere una discreta energia di contrazione muscolare, ma non riesce a mantenerla alquanto a lungo.

Così, per esempio, non si riesce ad ottenere che in modo transitorio la fles-

sione forzata dell'avambraccio, e ciò per facile intervento dei muscoli antagonisti. Per tale fatto non si riesce a stabilire una esatta dinamometria: si può però affermare che non esistono, nei rapporti di questa, apprezzabili differenze tra uno e l'altro lato. Poderose sono le contrazioni dei muscoli delle coscie e dei polpacci. Le ricerche delle contrazioni volontarie provocano facilmente il clonismo.

Riflessi. *Cutanei.* — Plantare, ascellare assenti o quasi: dartroico e cremasterico appena percettibili, così pure quegli addominali.

Tendinei. — Esageratissimo il patellare, in modo uguale d'ambo i lati: spesso con l'urto sul tendine rotuleo si provoca il clonismo sul rispettivo arto. Spiccato il riflesso del tendine d'Achille.

Mucosi. — Congiuntivale, faringeo, schneideriano prontissimi e vivaci.

Oculari. — Le pupille reagiscono bene ed ugualmente alla luce ed all'accomodazione; ampiezza pupillare abituale normale.

Vasali. — Torpidi e poco espressi.

Sensibilità. — *Sensibilità* di contatto normale in tutto il corpo: localizza bene gli oggetti e ne distingue esattamente le varie qualità di superficie. Al polpastrello delle dita le due punte del compasso di Weber sono avvertite ad una distanza che va dai 4 ai 7 mm., tanto nel senso longitudinale, come nel trasverso. Nella faccia, tanto a destra come a sinistra, 15 mm. nel senso trasverso, 12 mm. nel longitudinale.

Sensibilità dolorifica normale ovunque.

Sensibilità termica pronta e perfetta dappertutto.

Senso barico normale: avverte distintamente nelle mani le differenze di 25-30 grammi.

Sensibilità di trazione e di posizione degli arti perfettamente normali.

Sensibilità elettrica, ricercata coll'elettroestesiometro è 7 alle mani, 9 ai piedi d'ambo i lati: resistenza al dolore fino alla chiusura della slitta.

Contrazione elettro-faradica diretta.

1° dicembre 1899 — 26 dicembre 1899.

Muscoli		Destro	Sinistro	Destro	Sinistro
Orbicolare delle palpebre	cm.	11.5	11.5	11	11
Mentonieri	»	11.5	11.5	9.5	10
Massetere	»	11.5	11.5	11	11.5
Deltoide	»	12	12	10	10
Lungo supinatore	»	11.5	11.5	11	11
Flessori dita mano	»	11.5	12	12.5	11.5
Estensori id.	»	10.5	11.5	11	10
Addominali	»	11	11	11	11
Quadricipite crurale	»	11.5	11	9.5	9.5
Tibiale anteriore	»	9.5	9.5	9	9
Gemelli	»	10.5	10.5	9	9

Formola di contrazione del tutto normale.

Sensi specifici del tutto normali.

Per il resto dell'esame è da dirsi relativamente all'*apparecchio circolatorio* che si nota cospicua varicosità capillare alle guancie, alle pinne nasali ed un certo grado di tortuosità alle temporali.

Le arterie radiali piuttosto resistenti rilevano uno stato di sensibile ipertensione (170 mm. Hg. Riva Rocci). Itto puntale del cuore nel sesto spazio, poco fuori dell'emiclaveare, diffuso, valido: rivoluzioni cardiache talora aritmiche. All'ascoltazione si avverte soffio presistolico e sistolico (lieve) alla punta: all'aorta soffio sistolico ascendente, il secondo tono assai oscuro, accentuato il secondo alla arteria polmonale.

Nell'addome si costata tutto normale, meno il fegato che si presenta sensibilmente anmentato di volume e di consistenza.

Come si disse, l'esame suesposto relativo al sistema nervoso, fu compiuto durante un periodo di calma, ottenuto con un bagno caldo.

Quando il paziente non si trova sotto l'influenza di questo o di altri agenti o circostanze che inibiscono i fenomeni motori, egli presenta i seguenti fatti.

Nelle tabelle nosografiche, nella diaria del 28 settembre trovo registrato:

Scosse ritmiche dell'avambraccio destro: se ne numerano 180 al minuto. Stando il braccio appoggiato si ha un sollevamento dell'avambraccio con supinazione, veramente clonico, d'accordo col quale si hanno movimenti ora di flessione e di estensione della mano, rapidi, talora rapidissimi, sino a 220 al minuto.

I movimenti clonici dell'arto non si mantengono mai identici: sono svariatissimi e spesso il clonismo si diffonde ai muscoli della spalla. Qualche volta le contrazioni cloniche dell'arto superiore sono accompagnate da identiche contrazioni dell'arto inferiore sinistro, nei suoi vari segmenti, per le quali si effettuano in questo i vari atti di flessione, di estensione, di ab od adduzione, ecc. Più di frequente, l'arto inferiore restando in stato di estensione, viene agitato in toto da scosse rapide, talune volte ascendenti a 220 al minuto. Queste durano abitualmente pochi minuti, mentre quelle dell'arto superiore destro si protraggono per più e più minuti.

Se si tiene fermo con una certa energia il braccio, i cloni non di rado si sospendono in esso ed il paziente può star tranquillo in tutta la persona, ma ciò per pochi secondi, dopo i quali, specie se si esercitò una forte pressione, riprendono le contrazioni all'arto superiore destro e quindi, non di rado, si generalizzano a tutti gli arti.

Accade talora che, tenendo fermo l'arto superiore destro, mentre è in preda al clonismo, questo si sospende, ma è sostituito da quello di sinistra nel quale cessa abbastanza presto, ripristinandosi bentosto quello di destra, sopratutto se l'arto sia stato lasciato libero.

Se, trovandosi il malato in un periodo di calma, gli si tocca, anche non bruscamente un arto, questo viene subito colto dal clonismo, che non di rado si diffonde al simmetrico e quindi agli altri.

Durante il sonno ed il bagno tutto cessa.

È qui da ripetersi che mai ci fu dato di costatare qualsiasi clono nei muscoli facciali.

Fatto scendere il malato dal letto, talora, mentre cammina, è colpito dal clonismo nell'arto destro e quindi nel sinistro e subito dopo negli inferiori. Gli arti superiori vengono estesi e flessi (angolo di flessione circa 45°) mentre sono tenuti ai lati del torace: in tale stato le dita sono fortemente flesse sul palmo della mano, veramente serrate a pugno. Per il clonismo degli arti inferiori il paziente, col tronco rigido, lievemente piegato in avanti, compie come dei piccoli salti, i quali talora lo fanno progredire in avanti: il più delle volte resta fermo e nel ricadere batte con violenza il tallone sul suolo.

Stando seduto il paziente il clonismo compare talvolta agli arti inferiori senza essere preceduto da quello del superiore destro: in tale posizione il piede è sollevato e ricade battendo con forza il tallone.

Quando l'accesso nella stazione eretta dura alquanto il paziente si fa dapprima acceso in volto, quindi cianotico: cessato l'accesso presenta concitazione cardiaca e sensibile dispnea.

Dalle diarie fatte durante la lunga degenza del paziente in clinica rilevo quanto segue:

28 novembre. Stamane, durante la visita, il paziente fu colto dall'accesso, che si iniziò nell'arto inferiore di destra. quindi si diffuse all'omonimo superiore, quindi al superiore di sinistra e quindi all'inferiore corrispondente. Tutti i gruppi muscolari saltuariamente presentano il clono: le contrazioni sono brusche, poderose ed il tentativo di domarle le ravviva anche quando stanno per terminare spontaneamente.

1° dicembre. Il paziente fa due volte al giorno il bagno caldo, del quale si loda altamente, così da asserire che senza di esso non potrebbe tollerare le sue sofferenze. Talora svegliandosi nella notte è colpito dal solito accesso: ciò accade più di rado quando ha fatto il bagno nel pomeriggio.

Dal 1° al 7 dicembre il paziente, continuando i bagni, ebbe una relativa calma. La mattina del 7 dicembre fu portato nell'anfiteatro clinico per la dimostrazione agli studenti.

Dopo gli accessi (in numero di 7) osservati durante la lezione (due ore) si costatò uno stato di ipertonia in tutti i gruppi muscolari che più spiccati presentarono i cloni.

Durante uno di essi avendosi richiamata l'attenzione del paziente sui suoi affari di famiglia, i cloni non si mitigarono affatto.

Allo stato di riposo si rilevano talora delle contrazioni fibrillari in corrispondenza dei muscoli estensori della mano.

Fatto scendere il paziente dal letto, essendo in preda ai cloni, in tal momento prevalenti agli arti inferiori, questi si accentuano per rapidità ed intensità e si diffondono agli arti superiori. In questo stato, che dura oltre 6 minuti, lo spasmo ha carattere eminentemente saltatorio, nel mentre il paziente tende a girare attorno al proprio asse. Le contrazioni sono violente, sì che il paziente ne è sollevato da terra per qualche centimetro: ricondotto a letto l'accesso termina.

La mattina del 9 dicembre fu applicata per 15 minuti, lungo la colonna

vertebrale la corrente galvanica 10-12 MA. Tale trattamento fu continuato a tutto il 16. Il paziente l'8-9 avea avuto 3 accessi intensi nelle 24 ore; quelli dell'8 durante la notte, il 10-11 ne ebbe uno solo.

Deve notarsi che in altre occasioni si ebbe ad osservare questa diminuzione degli accessi, senza che questa fosse dovuta ad influenza terapica, talchè quella notata nei predetti giorni non era, probabilmente, da attribuirsi alla applicazione elettrica.

Il 12 tre accessi intensi ed il 13 due.

La mattina del 13 si fece una iniezione di un quarto di millig. di cloridrato di joscina: 15 minuti dopo tale iniezione il paziente, presentando cospicua midriasi, ebbe vertigine, che gli durò 8-10 minuti.

Dal 7 in poi si fece fare al paziente un solo bagno caldo nelle 24 ore.

Dal 16 in poi si fecero due iniezioni al giorno, mattina e sera, di un sesto di millig. di cloridrato di joscina e successivamente di un quarto, cadauna.

Si continuò anche il bagno: fino al 22 il paziente ebbe un solo accesso al giorno, meno al 18 in cui ne ebbe tre. In questi giorni gli accessi perdettero molto in intensità e durata: mentre prima essi duravano dalle 2 alle 4 ed anco alle 5 ore (non sempre egualmente intensi essendo i cloni, che talora presentavano brevi soste), dopo le iniezioni di joscina in media ebbero la durata di 50 minuti, scendendo a 30 col massimo di un'ora e mezzo.

Dal 23 dicembre fino al 2 gennaio il paziente non ebbe più accessi.

La mattina del 25 dicembre si registra nella diaria quanto segue:

Da due dì nessuna traccia di clonismo, sia stando il paziente a letto od alzato: riposa tranquillo nella notte. Il malato prova senso di abituale oppressione retrosternale ed epigastrica, specialmente dopo avere fatto dei movimenti alquanto energici. Dopo le iniezioni di joscina non prova più molestia alcuna. Le pupille sono sempre dilatate e non reagiscono allo stimolo luminoso.

Polso 60 tardo, iperteso con qualche aritmia.

Respirazioni 24.

La stimolazione meccanica dei muscoli non provoca più il clonismo: il riflesso patellare persiste sempre molto vivace, uguale nei due lati.

Percuotendo più volte il legamento rotuleo si provocano negli arti inferiori deboli e fugaci cloni. Assente il riflesso del tendine di Achille, è comparso un leggiero riflesso plantare. Si costata un po' diminuita la ipertonicità muscolare in tutti gli arti.

Le orine, durante tutto il lungo periodo di osservazione, furono sempre alquanto abbondanti (1700-1900), meno in qualche periodo, nel quale si avverarono fenomeni di ipocinesi cardiaca. L'esame chimico e fisico diede pressochè costantemente peso specifico basso, costante ipoazoturia, lievi traccie di albumina, scarsità dei cloruri, aumento, talora rilevante, dei fosfati, assenza di elementi morfologici nel sedimento.

Il 29, avendosi nel paziente da 2-3 giorni, per effetto delle iniezioni di joscina, vertigine, tendenza al vomito, si fecero delle iniezioni di acqua distillata, due al giorno, lasciandogli credere che fossero di joscina.

Il 2 gennaio si ripresentò un accesso e così di seguito nei giorni successivi fino al 15: in questi giorni gli accessi furono piuttosto leggieri e di breve durata, da 10 a 20 minuti.

Il 9 però si ripresero le iniezioni di joscina, una al dì: il 16 ebbe tre accessi, piuttosto miti: il 18, sebbene il paziente non avvertisse fenomeno alcuno per l'influenza della joscina, ne vennero sospese le iniezioni, anche per ciò che si presentò nel paziente un catarro intestinale acuto. Durante questi giorni gli accessi si ripresentarono con tendenza ad aumentare in numero ed intensità, così il 26 furono tre, uno dei quali con la durata di due ore. Il paziente, dopo tali accessi si presentava spossato, dispnoico, cianotico, in modo più sensibile che per il passato.

Riprese le iniezioni di joscina (un sesto di millig. al mattino, un sesto, alla sera, e 3 dì dopo un quarto alla mattina e un quarto alla sera), il 29 gennaio per 3 dì si ebbe un accesso, piuttosto intenso e durevole (fino a 2 ore) al giorno, il 31 gennaio il 1-2 febbraio, successivamente fino al 9 marzo non si costatarono più fatti clonici, solamente durante questo lungo periodo, durante il quale furono continuate le iniezioni di joscina, sebbene provocassero i suddescritti fenomeni, soltanto di tratto in tratto, il paziente ebbe degli accessi, anche abbastanza duraturi (da mezza ad un'ora e mezza) ma molto blandi.

Il 7 il paziente cominciò a presentare segni di catarro bronchiale diffuso e cospicua depressione delle forze cardiache: sospesa la joscina il 9 si ripresentò un piccolo accesso (di mezz'ora) mite, che si ripetè, più intenso e duraturo nei dì successivi. La sera del 14 marzo il paziente era in uno stato di rilevante ipocinesi cardiaca: la temperatura sempre finora rimasta sui 36. 2, 36. 7, salì a 38: la mattina del 15, con temperatura 38. 5, si costatarono fenomeni di infiltrazione pneumonica floscia al lobo inferiore sinistro con poco escreato lievemente croceo: il paziente, che era altamente cianotico, dispnoico, venne a soccombere alle ore 16. L'indomani mattina, alle 8 e mezza, fu fatta la sezione dal chiarissimo prof. Barbacci, dal quale fu dettato il seguente reperto:

Reperto necroscopico. — Costituzione scheletrica regolare, forte sviluppo delle masse muscolari, lodevole stato della nutrizione, rigidità cadaverica conservata, larghe macchie ipostatiche al tronco; colore cianotico diffuso sopratutto alla faccia e parti superiori del tronco.

Nulla di notevole nella calotta cranica, nulla nelle ossa dello speco vertebrale. Dura madre leggermente tesa; il seno longitudinale superiore contiene del sangue liquido. Negli spazi sottoaracnoidei un po' più di liquido che in condizioni normali.

Pia meninge poco riccamente irrorata di sangue.

Ad occhio nudo la sostanza cerebrale non presenta altro che i segni di un leggiero edema. Sulla pia meninge spinale, in corrispondenza dell'ultima porzione lombare del midollo, ed unicamente sulla faccia posteriore, delle piccole e sottili squamette di consistenza ossea. Il midollo all'esame macroscopico non presenta alcunchè di notevole.

Ometto il reperto dettagliato dell'esame dei visceri delle cavità, designato dalla diagnosi anatomica dettata dal valente prof. Barbacci.

Diagnosi anatomica. — Stenosi mitralica d'alto grado con leggiera insufficienza.

Stenosi e leggiera insufficenza aortica.

Ipertrofia totale del cuore.

Arterio-sclerosi del fegato, reni, milza e pancreas.

Focolaio di incipiente polmonite nel lobo inferiore di sinistra.

Debbo alla cortesia dell'egregio collega prof. Barbacci il completamento della sezione nei riguardi della indagine istologica di tutto intero il sistema nervoso del Panichi, dalla corteccia dei lobi frontali fino ai tronchicini nervosi nelle mani e piedi, non esclusi i gangli del simpatico, gli intravertebrali ed i tronchi del X paio.

Furono messi nel liquido di Müller ed in una soluzione di sublimato corrosivo dei pezzetti d'ambo i lati della corteccia dei lobi frontali, delle circonvoluzioni frontali (piede), della frontale e parietale ascendente (2 pezzi cadauna, parte superiore media, parte inferiore), del lobo temporo-sfenoidale, del lobo occipitale, del corno di Ammone, del lobulo di Betz, del talamo ottico, del nucleo lenticolare.

Ponte, peduncoli, bulbo, furono conservati nel liquido di Müller: così pure il midollo dei cui vari segmenti furono messi dei pezzettini nella soluzione di bicloruro di idrargirio. Altrettanto si fece per i gangli spinali e del simpatico. Oltre ai tronchi ed ultime terminazioni dei nervi delle estremità si conservarono pezzetti dei muscoli, che più abitualmente erano colpiti dai cloni.

I preparati induriti col liquido di Müller furono da me esaminati col metodo Weigert-Pahl.

Frontale ascendente sinistra (1). *Parte superiore.* — Sclerosi evidente delle arteriole sotto forma di periarterite: qualche vaso presenta lo spessore delle pareti il doppio del suo lume: attorno a tali vasi esiste infiltrazione nucleare più o meno diffusa: evidente la sclerosi anche di capillari di medio calibro; essa non è uniformemente distribuita. Si trovano due focolai sclerotici perivascolari, attorno ai quali si vedono degli spazi rotondeggianti, vuoti, separati da un finissimo reticolo.

Le vene sono turgide di sangue: spiccata assai è l'ampiezza della guaina linfatica perivascolare. Le alterazioni suddescritte e le altre che descriverò si presentano nella parte più periferica della corteccia. In questa si vedono qua e là degli spazi chiari, vuoti, ovoidali, più o meno grandi, corrispondenti alla zona superiore dello strato delle cellule piramidali.

I dettagli relativi a tali spazi saranno riferiti nella descrizione del reperto dei preparati ottenuti col metodo Nissl.

---

(1) Per maggiore mia garanzia, nei riguardi della interpretazione dei resultati delle indagini istologiche, feci vedere i preparati più importanti all'egregio prof. Ruffini, aiuto nell'Istituto anatomico della nostra Università.

Le fibre nervose presentano delle varicosità, talora veramente rilevanti. Questo stato di varicosità ampollari si trova, qua e là diffuso, anche nel reticolo fibrillare tangenziale.

Frontale ascendente sinistra. Parte media. — Alterazioni analoghe alle precedenti. A livello dello strato delle grandi cellule piramidali, vaso sclerotico, con attorno ad esso ricca infiltrazione di nuclei allungati. Ad esso corrisponde verso la zona superiore una infiltrazione emorragica, che si è diffusa nella guaina linfatica. In qualche punto si trovano degli ammassi di emazie abbastanza bene conservate, in altri invece si costata una zolla di pigmento ocraceo, granuloso.

Frontale ascendente sinistra. Parte inferiore. — Alterazioni analoghe alle precedenti: qui si vedono più numerosi gli ammassi pigmentari e qua e là, specie in corrispondenza dello strato superiore delle cellule piramidali si vedono delle lamelle giallo-ocracee, a bordi netti, che appariscono cristalli di ematoidina.

Frontale ascendente destra. — Furono esaminate le tre porzioni, come per la sinistra. Il reperto è molto identico a quello di questa.

Nel momento della sezione cadaverica, avendo messo a fissare nel liquido di Müller i vari pezzetti della corteccia delle circonvoluzioni suddette, facendone poi i preparati, m'avvidi che essi erano riusciti troppo piccoli, corticali, da non permettermi una indagine della sostanza bianca. Fortunatamente avevo conservato tutto il cervello del Panichi nel liquido del Müller, così potei tagliare dei pezzi corrispondenti a quelli, fissati isolatamente, che mi offrirono dei preparati, benissimo riusciti, sui quali potevo estendere la mia indagine su tratto abbastanza ampio della sostanza bianca.

In questi nuovi preparati trovai quanto segue:

Frontale ascendente sinistra. Parte superiore. — Sclerosi dei capillari arteriosi di medio calibro, cospicua: qualche chiazza sclerotica residuale a piccolo focolaio emorragico: abbastanza numerosi (3) focolai emorragici recenti o longevi. Il tutto nella corteccia. Le fibre, sopratutto in questa, con evidente varicosità: nella sostanza bianca sottostante vanno scarseggiando tali varicosità: in questa non si costatano alterazioni degne di nota.

Parte media. — Due piccole chiazze sclerotiche corticalissime. Nel limite tra strato superiore e medio delle cellule piramidali un piccolo focolaio necrobiotico i cui bordi presentano una ricca infiltrazione di sangue in varie fasi di degenerazione. Numerosi gli spazi chiari vuoti nello strato periferico e mediano delle cellule piramidali.

Parte inferiore. — Molto numerosi gli spazi chiari, vuoti, corticalissimi: un focolaio, puntiforme, emorragico, non recente, con incipiente sclerosi. Nella sostanza bianca nulla di notevole.

Frontale ascendente destra. Parte superiore. — In qualche zona numerosi spazi vuoti e pochissimi nuclei: in altre zone lo strato superiore delle piccole cellule piramidali ricco di nuclei, senza spazi chiari. Un focolaio sclerotico peri-

vascolare con vacuolizzazione incipiente del tessuto circostante. Cospicuo il fatto della varicosità, ampollari, delle fibre, specialmente in quelle attorno al focolaio: poco al di là di essa le fibre si presentano con aspetto normale. Tale focolaio è in pieno spessore della corteccia.

Esaminando più preparati del focolaio suddetto si vedono dei leucociti mono-e polinucleati, infarciti di granuli giallo-brunastri. Qua e là si vedono delle lamelle giallastre.

Altro piccolo focolaio sclerotico nello strato medio della corteccia con tendenza a vacuolizzarsi del tessuto circostante.

Parte media. — Non si vedono le zone di infiltrazione nucleare della parte superiore: non si costatano focolai sclerotici od emorragici: vacuoli evidenti e numerosi nello strato superficiale della corteccia con enorme scarsità di nuclei,

Parte inferiore. — Un piccolo focolaio emorragico recente nello strato delle grandi cellule piramidali: non si osservano gli spazi chiari corticalissimi, tanto spesso notati nei preparati delle altre regioni.

Parietale ascendente destra. Parte superiore. — Piccolo focolaio emorragico corticalissimo: il sangue si effuse nella guaina linfatica, senza rottura di sostanza nervosa. Piccola zona di incipiente sclerosi attorno a focolaio vecchio emorragico, attestato da cristalli di ematoidina.

Alla base della corteccia altro focolaio emorragico (2 mm.) con necrobiosi del tessuto: in esso ed attorno ad esso scarse fibre, fragmentate, poco colorate: attorno ad esso vacuolizzazione sensibile. Accanto a questo. più verso la periferia della corteccia, focolaio sclerotico attorno un vaso molto inspessito: lateralmente a questo vacuolizzazione del tessuto con ricca infiltrazione embrionale.

Nello strato superficiale della corteccia due piccoli focolai necrobiotici.

Le fibre nello strato grigio presentano spiccate varicosità: talune fibre hanno un aspetto moniliforme: tali varicosità, sebbene in numero molto meno rilevante, si vedono anche nella sostanza bianca.

Parte media. — Reperto nella sostanza grigia molto identico al precedente.

Parte inferiore. — Tre piccole chiazze sclerotiche, perivascolari od attorno a focolai emorragici puntiformi: qualche zona con vacuolizzazione del tessuto e quivi ricca infiltrazione nucleare.

Parietale ascendente sinistra. Parte superiore. — Qua e là vasi altamente sclerotici, cui corrispondono zone corticali con spazi chiari, vuoti.

Un focolaio di rammollimento dello strato più superficiale della corteccia: è una zona di vera erosione lunga 1/2 mm., nella quale si vedono fragmenti di fibre molto poco colorate, piccoli numerosi nuclei alla base di esso, poco sopra lo strato delle grandi cellule piramidali. Studiando vari preparati attinenti a questo focolaio si vedono i rapporti di esso con un vaso altamente sclerotico che venne a rompersi.

Parte media. — Piccolo focolaio di rammollimento a livello dello strato in-

termedio delle cellule della corteccia. Qua e là, prevalenti nello strato corticale, spazi chiari vuoti, con scarsi nuclei circostanti: qualche chiazza di infiltrazione nucleare o di vera sclerosi attorno a vaso inspessito.

Come nei precedenti la sostanza bianca non presenta alterazioni rilevabili.

Parte inferiore. — Zone di sclerosi perivascolare, con corrispondente vacuolizzazione del tessuto circostante: una chiazza, puntiforme, di rammollimento ed un antico focolaio (come i precedenti puntiforme) emorragico con rottura del tessuto, nello strato delle grandi cellule piramidali. Nello strato superficiale delle piccole cellule una recente emorragia a nastro, per effusione del sangue nella guaina linfatica, senza disorganizzazione del tessuto.

Piede II frontale. Sinistra. — Residui d'un piccolo focolaio emorragico, corticalissimo: poco lungi da questo altro necrotico con scarsi nuclei ed all'intorno spazi chiari, vuoti. Un focolaio necrobiotico abbastanza ampio (circa 1/2 mm.), del tutto vuoto, l'interno della cui parete, povera di nuclei, presenta fibre fragmentate, altre con varicosità scarsamente colorate: tutt'all'intorno della cavità ricca infiltrazione di nuclei rotondi.

Qua e là nello strato più superficiale della corteccia zone abbastanza estese, prive di nuclei.

Destra. — Qua e là alla periferia della corteccia numerosi spazi chiari, vuoti e scarsezza di nuclei.

Un piccolo (puntiforme) focolaio emorragico, accanto alla base della sostanza grigia.

Piede III frontale sinistro. — Focolaio emorragico di forma triangolare, la cui base è data dalla periferia della corteccia e l'apice arriva a circa metà dello strato delle grandi cellule piramidali: vacuolizzazione del tessuto ad esso circostante. Soliti fatti arterio-sclerotici: sostanza bianca senza apprezzabili alterazioni.

Piede III frontale destro. — Antico focolaio emorragico lineare nella metà dello spessore della corteccia; sclerosi circostante; sopra tale focolaio altro più piccolo, più recente e corticalissimo. Questo, come fu notato per altri focolai, osservati in altre zone, è costituito da una raccolta isolata da emazie in mezzo alla sostanza nervosa, e non mostra rapporto di vicinanza, tanto meno di contatto con capillari: attorno a tali focolai varicosità e talora sensibile frammentazione delle fibre, che riescono poco tingibili.

Lobulo di Betz. Sinistro. — In pieno spessore della corteccia una cavità a contorno rotondeggiante, del diametro di 4 mm. Dalle pareti pendono dei frammenti di fibre, debolmente colorabili: nello spessore della parete di detta cavità fibre fragmentate, con varicosità, scarsa infiltrazione nucleare. Trattasi di un focolaio necrobiotico, abbastanza recente. In un polo di detta cavità si vede un capillare molto inspessito, tortuoso. Esaminando più preparati di tale zona si riesce a vedere il punto in cui detto vaso venne a rompersi.

Altro focolaio di vera infiltrazione emorragica (circa 1 1/2 mm.), in parte vuotatosi, con ricca infiltrazione nucleare delle pareti della cavità.

Destro. — Due focolai, puntiformi, d'infiltrazione emorragica, che sembrano connessi con l'introflessione della pia; sclerosi vasale, integrità della sostanza bianca.

In altra serie di preparati di altre zone di detto lobulo si vedono tanto a destra, come a sinistra, focolai (puntiformi) di infiltrazione emorragica, sottomeningei: un focolaio emorragico attinente a vaso altamente sclerotico e qualche chiazza di sclerosi, più o meno progredita, perivascolare.

Corno d'Ammone. Sinistro. — Qualche infiltrazione emorragica: qua e là, sempre nella corteccia, delle raccolte da pigmento giallo-rossastro con poca infiltrazione nucleare: alla periferia della corteccia una raccolta di cristalli d'ematoidina.

Un focolaio emorragico, non recente, al limite tra sostanza grigia e bianca. È l'unico focolaio che presentò tale ubicazione.

Destro. — Le fibre corticali presentano molte varicosità. Qualche raro focolaio emorragico puntiforme in rapporto con un vaso altamente sclerotico.

Tanto in questi preparati, come in quelli precedenti, numerosi spazi chiari, vuoti, corticali con scarsissimi nuclei interposti fra essi.

Opercolo Rolandico sinistro. — Reperto molto analogo ai precedenti.

Parietali di sinistra e di destra. — Vasi sclerotici, taluni presentano un'infiltrazione nucleare: qua e là si vedono i soliti spazi chiari vuoti, sopratutto nella zona delle piccole e grandi cellule piramidali. In molti preparati (e furono abbastanza numerosi i pezzi esaminati, spettanti a dette circonvoluzioni) nulla di notevole.

Lobo frontale destro e sinistro. — I molti preparati ottenuti con le sezioni di varie zone di queste circonvoluzioni costituiscono un'ottima dimostrazione della differenza di reperti in essi ed in quella della zona Rolandica. A prescindere da ciò che le lesioni vascolari sono meno accentuate e non si presenta traccia alcuna di focolai necrobiotici bianchi o rossi, si ha che anche gli spazi chiari corticali e corticalissimi sono incomparabilmente meno numerosi che nei preparati delle predette zone.

Lobo temporo-sfenoidale. Sinistro. — Qualche focolaio puntiforme di sclerosi perivascolare. Nell'esame di molti preparati spettanti a varie zone di tali circonvoluzioni si costata solamente un focolaio emorragico puntiforme in pieno spessore della corteccia.

Destro. — Nulla di notevole: qua e là, come nel sinistro, qualche rara zona con spazi chiari vuoti corticalissimi.

Occipitali di sinistra. — Vasi sclerotici, qualche chiazza di sclerosi perivascolare: dopo l'esame di molti preparati un focolaio puntiforme di infiltrazione emorragica entro la guaina linfatica di un vaso sclerotico che mostra rapporti con esso.

In molti preparati dei talami ottici, del corpo striato, essendo stati presi i pezzetti nelle più varie porzioni dei gangli, molto meno accentuata la sclerosi

vascolare: non si riesce a trovare un focolaio di disintegrazione in tali parti, nè di degenerazione delle fibre: queste presentano, qua e là, ma assai scarsamente, delle piccole varicosità.

Ponte e bulbo, cervelletto. — Non si riscontrano alterazioni degne di nota.

Midollo spinale. — Nulla di notevole, se si eccettui un maggior grado di tingibilità dei cordoni di Goll.

Le ricerche col metodo Nissl vennero applicate a tutte le zone che furono indagate con la colorazione Weigert-Pahl.

Le alterazioni delle cellule sono assai evidenti e talora molto rilevanti: dalla semplice cromatolisi, passando attraverso una serie di alterazioni, varie per natura, che qui è inutile descrivere, si arriva allo stato di tumefazione del corpo cellulare, con assoluta scomparsa della sostanza cromatica, del nucleo e del nucleolo. Sono questi appunto gli spazi chiari, vuoti, tante volte rilevati col metodo Weigert-Pahl, prevalentemente nella parte superficiale della corteccia.

Le alterazioni cellulari, veramente polimorfe, si trovano nettamente espresse in quelle zone, che furono trovate sedi delle lesioni, d'origine vascolare, della corteccia cerebrale. Paragonando i preparati della corteccia spettante alle zone *rolandiche* con quelli dei lobi frontali, occipitali, ecc., anche l'occhio meno pratico in tali indagini, rileva facilmente la spiccata differenza tra essi esistente.

Tenendo conto della sensibile disformità di struttura istologica tra le corteccie delle varie circonvoluzioni, a prescindere dalle caratteristiche alterazioni cellulari, rilevate col Nissl, spiccata emerge la differenza, in rapporto al numero, delle cellule delle zone rolandiche o di quelle delle altre zone.

Paragonando un preparato di cervello sano con quello del Panichi, essendo stati tolti i pezzi dalla identica circonvoluzione e dalla stessa porzione di questo, la riduzione numerica delle cellule nei preparati del cervello del Panichi è cospicua, così talora da essere di un quinto, e talora anche più, rispettivamente ai preparati di cervello sano.

Alterazioni fini, iniziali, si costatano qua e là, ma molto ristrette, nel lobo temporo-sfenoidale, nell'occipitale: ma sono minime, nei rapporti qualitativi e quantitativi, rispettivamente a quelle delle zone rolandiche.

Nel midollo le cellule delle corna grigie non presentano alterazioni sensibili: tale risultato si ha nei gangli intravertebrali, nel superiore del simpatico.

Nel midollo spinale non si rilevano fatti apprezzabili di degenerazione delle fibre nervose.

In rapporto allo stato del sistema nervoso periferico segnalerò uno stato di sclerosi perifascicolare, alquanto sensibile del tronco degli ischiatici; sopratutto a sinistra; nelle diramazioni plantari del tibiale anteriori, in quelle delle braccia e mani nulla di notevole. I muscoli della spalla, avambraccio, eminenza tenare, coscie, polpacci non presentano alcunchè degno di nota.

*
* *

Riferito il caso clinico, da me osservato, ed il relativo reperto anatomopatologico dell'intero sistema nervoso, sarebbe logico che qui chiudessi queste pagine, accontentandomi di esporre brevemente quelle conclusioni, che, da fatti tanto evidenti derivando, suonano la più completa conferma di quelle offerte dal Murri relativamente alla fisiopatologia del policlono.

Ed infatti cosa si può aggiungere a quanto, tanto di recente, fu dal Murri (1) esposto su tale argomento; il quale poi ebbe pertrattazione tanto completa, sopratutto nei rapporti bibliografici, per opera di Schupfer (2)?

Non è certo impulso grafomane e tanto meno pretesa di fare qualche aggiunta a ciò che, in modo tanto esauriente, fu concluso dal Murri, che mi spinge a non qui chiudere queste pagine.

Parmi che la eccezionale completezza e purezza del quadro clinico e del reperto istologico meriti qualche speciale considerazione.

Ma innanzi di esporre queste, desidero brevemente riferire una osservazione clinica, occorsami nella Clinica di Perugia; dalla quale osservazione deriva ognor più solenne conferma alle conclusioni surricordate del Murri.

B. Antonio, di anni 45, colono, nato in Assisi, entra in Clinica il 4 marzo 1898 e ne esce il 26.

Il B. non ha precedenti gentilizi di interesse qualsiasi, specialmente per le malattie del sistema nervoso. Stette sempre bene, ed a dire del paziente, la prima malattia che l'incolse fu l'attuale.

Nelle successive ricerche, durante il periodo di osservazione in Clinica, si potè rilevare che il paziente, fin da giovanetto, aveva, per quanto miti, dei fenomeni nervosi. Irascibile, facile al pianto, allo sconforto; da questo cadeva rapidamente in una gaiezza eccessiva. Fu smodato nella veneea solitaria. Afferma il B. che su lui esercitavano grande fascino le funzioni religiose, dalle quali si sentiva commosso fino alle lagrime, che gli procuravano infinito bene. Nella notte il B. aveva spesso sogni terrificanti, pareagli di cadere in un burrone o di volare ad altezze vertiginose. Il B. non contrasse alcuna infezione negli amplessi venerei: fu sobrio nel bere e nel mangiare; non usò mai del tabacco.

Nel novembre 1897 il B. fu colto da influenza con localizzazioni bronchiali, che ebbe la durata di un mese, metà del quale passò a letto: durante la convalescenza il paziente ebbe forte cefalea e senso di prostrazione generale. In tale periodo ebbe il B. dei forti dispiaceri per ragioni di interesse: si adirò più

(1) *Policlonie e Coree.* Il Policlinico, 1 novembre 1899. *Del Paramioclono molteplice.* Rivista critica di Clin. med., Firenze, giugno, 1900, n. 23.
(2) *Sulle mioclonie. Studio clinico.* Il Policlinico, vol. VIII-M, 1901.

volte e violentemente con i suoi famigliari: dopo ogni sfuriata si sentiva preso da un impeto irresistibile di inveire contro i suoi, di distruggere quanto capitavagli sotto mani: cessato il primo furore era colto da pianto e talora da un riso smodato.

Il paziente attribuisce questo suo stato di eccessiva eccitabilità, vera accentuazione di quella che gli era abituale, alla debolezza, all'esaurimento che gli aveva lasciato l'influenza.

Dopo uno di questi scatti, che fu più del consueto violento, durante una crisi di riso il B. fu colto da scosse muscolari che occasionarono un tremito intenso a tutta la persona.

Tali fenomeni si ripeterono due ore dopo, senza che fossero motivati da ragione [psichica, e furono preceduti da sudore che, iniziatosi ai piedi, ben presto si diffuse a tutto il corpo. Il B. in seguito fu colto da questi accessi, sempre più numerosi nelle 24 ore: di solito brevi, talora duravano 15-20 minuti, dopo i quali cadeva in uno stato di estrema prostrazione.

Il B. è di robusta costituzione, con scheletro e masse muscolari bene sviluppati. Data la sua condizione di colono l'espressione del volto è assai gentile e svelta. L'intelligenza è pronta, vivace: l'emottività è esageratissima e molto volubile. Prevalendo nel B. uno stato di forte preoccupazione per la sua malattia, è facile farlo cadere in una ilarità clamorosa. Il paziente spesso viene trovato con espressione patematica, quasi assorto in un'estasi, dalla quale si rimove facilmente.

Negativo del tutto l'esame viscerale; in rapporto a quello del sistema nervoso si constata: tardità e scarsezza del riflesso faringeo, completa assenza del congiuntivale, riduzione concentrica (constatata grossolanamente) del campo visivo e percezione poco distinta dei colori rosso, violetto): lieve ipoestesia degli arti superiori, decrescente dalle dita all'insù. Il B. afferma di avere meno forza nella metà destra: col dinamometro ciò però non si rileva affatto. Mentre, a dire del malato, i fenomeni che egli chiama convulsivi, erano generalizzati a tutta la persona, non esclusa la faccia e si esplicavano, sempre a suo dire, anche durante il sonno, dal quale era strappato stante la loro intensità; in Clinica furono sempre esclusivamente costatati negli arti superiori ed inferiori.

Trattavasi di contrazioni cloniche, talora frequentissime, con cospicuo effetto motorio, quasi sempre nel senso flessorio-estensorio. Nei primi dì il paziente ne veniva colpito ad ogni ora o due, perduravano i cloni 10 15-20 minuti: mai modificati dalla volontà, intensificati venendo da qualsiasi tentativo di farlo scomparire, tenendo fermo strettamente l'arto.

I riflessi tendinei erano spiccati.

Mai si riusciva a provocare il clono con impressioni fisiche, laddove, mettendo il B. in uno stato emottivo, cosa tanto facile ad aversi, previa una serie di espressioni mimiche, mutabilissime, scoppiava intenso. Sorvegliato, durante

il sonno, non si constatò mai comparsa di cloni. Gli accessi si fecero più rari, meno intensi e duraturi: si localizzarono alla metà sinistra, quindi al braccio di sinistra; ed anche quivi scomparvero, dopo 15 giorni dall'ingresso in Clinica. Residuò al paziente una ipoetesia a sinistra con sensibile emiastenia, rilevata anche col dinamometro.

Anche questi fatti si dileguarono prima che il paziente abbandonasse la Clinica.

Il B. a casa aveva fatto largo uso di bromici: in Clinica, persistendosi nella somministrazione di questi, fu sottoposto al trattamento di bagni caldi-solforosi.

Noto qui espressamente che nel B. era da escludersi del tutto la simulazione: questa già difficile ad ammettersi per la qualità dei fenomeni clinici, era ancor più rifiutabile per il fatto che il B. non avrebbe avuto scopo di ciò fare, mentre anzi egli, trovandosi a disagio nello spedale, abituato alla libera vita dei campi, non vedeva l'ora di tornare a casa per attendere alle sue faccende rurali e per non spendere ulteriormente, costretto, come era, a pagare del suo la retta d'ospedale.

***

Riferendomi ora alla mia prima osservazione, insisto per far rimarcare la grandiosità del fenomeno clonico, rappresentato da contrazioni poderosissime, ben diverse, nei rapporti quantitativi in relazione all'effetto motorio, da quelle osservate da Friedreich nel suo caso e da quelle della grande pluralità degli altri Osservatori, non escluse quelle dei casi del Murri.

Se il carattere dell'assenza dell'effetto motorio dev'essere, come afferma Strümpell, il segno specifico del policlono, del vero paramioclono, cioè di una malattia *sui generis*, dato che il caso del Panichi, nonchè l'altro del B. fossero capitati ad un amante di neologismi, è certo che, causa l'intensità, la violenza dei fatti clinici, questi, se pure non sarebbe stato preso dal prurito di indicare una nuova forma morbosa, col rispettivo battesimo del proprio cognome, è certo che questi avrebbe completata la designazione di policlono con l'epiteto di macro o megalo, seppure, per più nettamente designare l'intensità dell'effetto motorio, non avrebbe completata la dicitura con la sesquipedale designazione di *policlonomacrocinetico!*

Questa sarebbe l'antitesi della miochimia!

Non insisto affatto sull'assoluta assenza del bisogno, per i miei due casi, della necessità di qualsiasi speciale designazione. È tutta questione di quantità del fenomeno, il quale nei rapporti quantitativi è sempre identico, sia presente od assente l'effetto motorio, subordinatamente alla entità dell'eccitazione clonogena.

Riferendomi alla designazione dei miei casi, considerandoli secondo gli il-

luminati concetti del Murri, è evidente che essi non possono essere riguardati come rappresentanti del policlono essenziale, il primo avendo per suo substrato anatomo-patologico degenerazioni miliariche cerebrali, focolai puntiformi necrobiotici, emorragici, ecc, corticali, corticalissimi delle zone Rolandiche, il secondo avendo stretta attinenza con l'isterismo.

La grande importanza di queste due mie osservazioni non consiste soltanto nell'enorme intensità dei fenomeni clonici, ma anche in ciò, che questi, sopratutto nel Panichi. costituivano esclusivamente e tutto intero il quadro clinico. Perciò furono essi affatto scompagnati da qualsiasi fatto attinente all'epilessia, alla corea, alla cosidetta malattia dei tic convulsivi.

Appunto per ciò parmi di poter asserire che il documento da me offerto per lo studio dell'anatomia patologica del policlono è il più importante, il più solenne tra quelli finora noti, non esclusi quelli spettanti al Murri.

Indagando quali altri fatti, relativi a tale argomento, siano stati resi di pubblica ragione, contemporaneamente e dopo le pubblicazioni del Murri, dirò che non è il caso di parlare del lavoro di Rabot (1), che riguarda una rivista sintetica, nella quale, senza qualsiasi nuovo contributo anatomo-patologico, viene asserito che la causa del fenomeno dev'essere ricercata in una turba funzionale delle corna grigie anteriori. Hermann (2) riferisce un caso di paralisi progressiva, nel quale, sei settimane prima della morte, apparvero cloni, dapprima al tronco, poi agli arti, abbastanza intensi, con effetto motorio talora molto evidente.

All'autopsia si trovarono delle cisti sottoaracnoidee, sopratutto a livello della zona Rolandica.

L'autore si diffonde a mostrare come per il suo caso l'origine cerebrale (corticale) dei fatti clonici si trovi corroborata dallo studio dell'andamento dei fenomeni clinici. L'ipotesi dell'origine cerebrale (corticale) dei cloni, afferma Hermann, è difesa da Krever, Mindkowski, Gravitz.

Il caso studiato dai dottori Rossi e Gonzales (3) riguarda un epilettico, il quale, negli ultimi sei anni di vita, presentò fatti clonici agli arti, talora molto intensi, che comprendevano anche la faccia. L'indagine anatomo-patologica fece costatare per tale caso fatti degenerativi di tutte le parti centrali e periferiche del sistema nervoso, degenerazioni che, su fondo ischemico, nel cervello prevalevano nelle zone Rolandiche.

Per gli obbiettivi del mio lavoro, non posso tener conto del caso del dottor Ferraris (3), di cui non si potè fare l'autopsia. Noto intanto che il Ferraris, dopo una bella discussione di diagnosi differenziale, termina coll'ammettere

(1) *La myoclonie épileptique*. Thèse de Paris, 1899.
(2) *Myoclonie chez un paralytique générale*. Mediz. Obotz,. Vol. LII, 1899.
(3) *Sopra un caso di paramioclono unilaterale* di FRIEDREICH, Riforma medica, 1900. 63-64, Vol. IV.

che il policlono stesse in relazione con piccole emorragie nella zona motoria, seguite poi da stravasi maggiori, che hanno chiuso in modo infausto il quadro clinico.

Dirò da ultimo che il Lambranzi (1), riportando due casi di policlono nella demenza paralitica, con un lavoro molto analitico tende a dimostrare l'origine corticale delle mioclonie nei suoi due casi, e conchiude che si deve ammettere tale sede delle alterazioni che le determinano, per le mioclonie anche quando si manifestano in altre malattie, all'infuori della demenza paralitica.

Non escludendo, data la soverchia molteplicità delle fonti alle quali dovrebbonsi attingere le notizie relative al mio argomento, che di qualche altro reperto anatomo-patologico, in quest'ultimo biennio, possa essersi arricchito lo studio del policlono, sento qui di dover ripetere che alla mia osservazione, a quella del Panichi, nei rapporti clinici ed anatomo-patologici, spetta in modo assolutamente incontrastabile il primato sulle altre, documentate con indagine microscopica del sistema nervoso, tanto scarse, finora note.

Purezza del quadro clinico, scompagnato da qualsiasi altra manifestazione nervosa, cospicua intensità del fenomeno clonico, solenne lucidità del reperto istologico, che ha fatto costatare numerosi focolai miliarici, corticali, corticalissimi, nelle zone Rolandiche, nelle quali si è quasi esclusivamente concentrato il substrato anatomo-patologico: ecco le caratteristiche della mia osservazione.

L'indagine dei gangli della base, del ponte, del bulbo e del midollo spinale mise in chiara evidenza la normalità loro. Dirò anzi che fu veramente sorprendente la integrità del fascio piramidale in tutto il suo lungo decorso.

Non ho descritte le minime alterazioni che mi fu dato di rilevare in qualche cellula delle corna grigie anteriori: si presentavano troppo insignificanti per potere, sopratutto dopo quanto affermò il Marcus (2) sul significato di esse, tenerne conto per l'interpretazione dei fatti clinici. Se sopratutto si paragonano con quelle, tanto conclamate, della corteccia, esse sono così minimamente esigue, da non potere, neppure dal più fanatico localizzatore dei cloni nel midollo spinale, essere invocate per una partecipazione, più o meno diretta, alla produzione di questi.

La mia prima osservazione che ha il più assoluto primato sull'altre scarsissime, documentate con reperto istologico, per la evidenza di questo e per la bellezza del suo quadro clinico, è la consacrazione più solenne, che si avesse potuto desiderare, delle concezioni patogenetiche del Murri sul policlono.

Il mio caso dimostra in modo irreconfutabile che la sede della incitazione clonogena è la corteccia della zona Rolandica e dimostra, data la pluralità del reperto istologico (puntiformi focolai necrobiotici bianchi, rossi, infiltrazioni

(1) *Rivista di Patol. nerv. e mentale*, fasc. 6, 1901.
(2) Neurol. Centralblatt., 15 Juni 1900.

emorragiche, chiazze sclerotiche periarteritiche), come possano essere varie di natura le lesioni capaci di dare lo spasmo clonico, purchè abbiano la predetta sede.

Quindi anche dal mio caso, come da quelli del Murri, devesi desumere che il policlono, il quale, unico per sede, può essere molteplice per natura, non è una malattia, ma il fenomeno comune a più stati morbosi aventi sede nella zona Rolandica.

Se, come dice il Murri, non conoscendosi ancora l'intimo meccanismo del policlono, la migliore differenziazione, che si possa fare in oggi delle mioclonie, è quella che si basa sulle note esteriori associate, il primo mio caso rientra in quella rubrica, stabilita dal Murri, del policlono da arterite e periarterite con focolai degenerativi miliarici.

Intanto questa mia osservazione addimostra, data la purezza del suo quadro clinico, che si può avere un quadro di esclusivo policlono : in onta di ciò è mio avviso che neppure ad esso si possa assegnare la caratteristica di una malattia a sè.

Se si volesse fare un tentativo di trovare il perchè delle esclusive localizzazioni dei cloni negli arti del Panichi, senza che i centri motori in altre parti (faccia) tanto prossimi con quelli degli arti abbiano minimamente partecipato al processo clonogeno, si potrebbe avanzare la seguente interpretazione. Il Panichi, uomo di mediocre inlelligenza, ebbe tutta la sua vita dedita ai rudi lavori campestri, come bracciante, e quindi, quando degli arti superiori non potè più valersi, si diede ad una vita randagia. che affatticò i centri degli arti inferiori. Questi e quelli dei superiori, per l'eccesso del lavoro, dell'affaticamento furono la prevalente sede delle lesioni clonogene : i centri mimici nel Panichi, la cui vita psico-intellettuale fu di un livello molto basso, non ebbero certo ragioni di esaurimento, di strapazzo : quindi non offrirono ansa al processo arteritico per esplicare le sue conseguenze.

La seconda mia osservazione deve, come ben facilmente si vede, essere fatta rientrare nella rubrica, stabilita da Murri, del policlono isterico.

Alla teoria del Murri, desunta da fatti istologici e da una critica illuminata dei fenomeni clinici, lo Schupfer, nella sua estesa sopraricordata monografia, muove qualche obbiezione.

Così a pag. 61 di questa, lo Schupfer mostra di volere dare una interpretazione, diversa da quella offerta dal Murri, ai fatti da questo rilevati nel malato Zocco, presentato dal clinico di Bologna come tipico caso di paramioclono; nel quale non trovavasi quasi coesistenza alcuna degli altri disordini nervosi, che il Murri aveva notato negli altri suoi malati.

Lo Schupfer, cui ripugna di connettere le miochimie dello Zocco ad una origine esclusivamente cerebrale, tenderebbe a legare queste ai mitissimi fatti

di cromatolisi iniziale perinucleare, trovata in alcune cellule delle corna grigie anteriori del midollo dello Zocco.

A parte lo scarso valore che oramai si deve attribuire a reperti di tale genere, a parte il fatto che nello Zocco, accanto alle miochimie, esistevano contrazioni di interi muscoli, data la qualità, la entità, la localizzazione delle lesioni cerebrali nel predetto malato, a me pare un po' azzardato volere impugnare le conclusioni del Murri relative a tale paziente.

Certo, nella atrofia-muscolare-progressiva (tipo Arau–Duchenne), alla quale suolsi assegnare una origine poliomielitica, abbiamo delle contrazioni fibrillari: ma, a parte la circostanza che le lesioni delle corna grigie danno luogo a fatti distrofici nei muscoli, abbiamo l'altra che, in una non piccola serie di lesioni (specie acute o sub-acute) di dette corna grigie mancano le miochimie e sopratutto i veri cloni, sia pure senza effetto motorio evidente, quali furono costatati dal Murri nel suo malato Zocco.

Sventuratamente in questo caso non fu fatto l'esame elettrico, che avrebbe potuto dare ragguagli sullo stato di trofismo dei muscoli agitati dalle piccole o grandi contrazioni; però esso, anche in assenza di tale esame, non perde affatto il valore che gli spetta per lo studio anatomo-patologico del policlono. Se nella atrofia muscolare progressiva (tipo predetto) si può aver durevole presenza di contrazioni fibrillari, è da dirsi che mai furono osservate contrazioni di interi muscoli, sia pure senza visibile effetto motorio, quali furono costati nel caso del malato Zocco.

Io qui non voglio asserire che per la atrofia muscolare progressiva possa accadere quello che si avverò per talune forme morbose, che erano il prototipo della mielopatia sistematica, e che invece furono elevate a protopatia di tutto il sistema neuronale motore, comprese, anzi in primo e massimo grado venendo dal processo colpite, le zone corticali motrici.

Ciò ebbe luogo per la paralisi spinale spastica: la storia della polineurite è ben eloquente in questo senso, essendo state in essa dimostrate, quando bene ricercate, presenti delle alterazioni cerebrali corticali.

E proprio, quasi di questi giorni, Czyhlarz e Marburg (1) hanno pubblicato il reperto istologico di un caso di sclerosi laterale amiotrofica, il quale dimostra chiaramente che in tale forma trattasi di una degenerazione primaria progressiva cronica di tutto il neurone motore.

Certo, è un dubbio che io qui metto avanti circa l'essenza e sopratutto la localizzazione delle alterazioni che fanno il substrato della atrofia muscolare progressiva; un dubbio che riflette la eventuale compartecipazione della corteccia, nella zona Rolandica, al processo spinale.

---

(1) Zeitsch. für Klin. Med., 1901, H. 1 2.

È un dubbio questo, che, diretto a legare le contrazioni fibrillari della detta atrofia muscolare ad eventuali lesioni corticali, potrà essere o no confermato da indagini che, nei casi di tali atrofie muscolari, non dovranno più limitarsi alle sole corna grigie del midollo.

Fino ad ora reperti sullo stato della corteccia cerebrale nella atrofia muscolare, tipo Aran Duchenne, non esistono.

Abbiamo invece una non scarsa serie di lesioni acute delle corna grigie anteriori, dalle paralisi di Heine, dalla grave forma della paralisi atrofica acuta temporanea degli adulti fino alla più circoscritta localizzazione (tipo tibiale anteriore) della paralisi infantile, nelle quali le miochimie, ma sopratutto i cloni, sia pure senza visibile effetto motorio, sono del tutto assenti.

Lo Schupfer, della cui monografia, pur sempre tanto importante anche per la completezza delle indicazioni bibliografiche, fece molto assennata recensione critica il prof. Silvestrini (1), volendo dare a taluni dei fatti osservati dal Murri una interpretazione diversa da quella offerta per essi da questo, viene, non avvedendosene, a rovesciare addirittura tutta intera la geniale dottrina del clinico di Bologna sul policlono.

Lo Schupfer, sempre allo scopo di negare alle miochimie del caso Zocco l'origine cerebrale, ad esse attribuita dal Murri, facendole invece derivare dalle lesioni delle corna grigie, trovate nel midollo (lesioni, insisto nel ripetere, tanto minime, sopratutto se paragonate a quelle della corteccia della zona rolandica) vorrebbe tirare a profitto delle sue vedute la circostanza che la fisiologia non ha mai dimostrato contrazioni cloniche, di origine cerebrale corticale, che colpiscano fascetti di fibre e singole fibre muscolari, sebbene, afferma lo Schupfer, le esperienze in proposito non manchino.

A parte il fatto, ed insisto nel ripeterlo, perchè lo Schupfer mostra di averlo alquanto trascurato, che nel caso (Zocco) del Murri, veramente tipico rappresentante di policlono, accanto alle miochimie, sia pure prevalenti, esistevano contrazioni di interi muscoli, per quanto non avessero evidente effetto motorio, a parte questo fatto sostanziale, parmi non sia prudente consiglio negare quanto ci apprende la clinica, solo per ciò che lo sperimento non sa questo ripetere.

Quale analogia, quale confronto si può stabilire tra la sottile esperienza narale, quella cioè delle puntiformi lesioni intracorticali e l'altra che può essere realizzata dal fisiologo, dal patologo nei suoi tentativi di circoscritta eccitazione della corteccia cerebrale?

Ma se si dovesse seguire questo raziocinio la clinica sarebbe del tutto sconfessata, destituita di ogni sua dignità: ma ciò non può essere sopratutto in questi tempi nei quali, tanto giustamente, si va proclamando che la clinica è il più grandioso, il più eloquente laboratorio per la fisio-patologia.

(1) Rivista critica di Clinica Medica, n. 8, 1901.

Là ove non può arrivare il fisiologo, là ove non può giungere il patologo, arriva talora la clinica, che procede sicura e logica nella ulteriore via che ha saputo aprirsi, stabilendo canoni, leggi, che hanno valore di dogmi.

Un recente lavoro del Murri (1), basato sul minuto esattissimo studio di fatti clinici, su una rigorosissima interpretazione di essi, sta a dimostrare appunto come, in speciali circostanze, la clinica prenda un primato solenne su tutto ciò che è indagine di laboratorio, creando leggi di fisiologia, di patologia, che da nessun esperimento, il più sottile, il più esatto, si può sperare di arrivare a formulare!

***

Nel 1888, avendo la fortuna di studiare sotto la guida dell'illustre professore Golgi (2), cui dobbiamo, fino dal 1874, il fondamento anatomo-patologico della teoria corticale della corea, compii uno studio anatomo-patologico di un caso di corea, sulla base del quale, avendo in esso trovato dei puntiformi focolai degenerativi sottocorticali, nella zona rolandica, sostenni una teoria ecletica per la corea. Affermai (3) in allora che una irritazione di qualunque genere sul fascio piramidale, dalla corteccia fino, forse, al suo decorso intramidollare, poteva essere atta a dare il fenomeno coreico.

Oggi, vinto dalle luminose prove offertemi col progresso del tempo, tra le quali primeggiano quelle del Murri, ripudio le mie convinzioni di 14 anni or fanno!

Ma, affermando ora di ritenere che le attitudini clonogene, coreogene, ecc., sono esclusiva proprietà della corteccia rolandica, non disconosco i fatti da me osservati, nel caso da me studiato nel laboratorio del Golgi.

Come dissi, i focolai puntiformi da me trovati, in numero di 12, erano proprio alla base della corteccia e precisamente nella zona rolandica.

Ora, a prescindere da ciò che, per quanto minute le mie ricerche, esse si sono limitate a piccoli frammenti di detta corteccia e che quindi è presumibile che dei focolai veramente corticali sieno sfuggiti alle mie indagini, a prescindere da ciò, si comprende bene come, in ogni caso, tali focolai non abbiano potuto restare senza influenza sulle soprastanti cellule corticali, col cui dominio vascolare avevano tanta intimità di rapporti.

È mio avviso che se, 14 anni or sono, non avendo potuto in allora usufruire

---

(1) *Deviazione oculo-cefalica, ecc., ecc.* Rivista critica di Clinica Medica, n. 46 e 49, 1900.

(2) Per amore della verità e per dovere di sentimento nazionale devo qui dire che, dopo il magistrale lavoro del Golgi, il prof. Ruffini, con la precedenza di otto anni su Facklam, che affermò essere la corteccia cerebrale la sede originaria della corea dell'Huntington, con due pubblicazioni (Boll. della Società Medica di Bologna, S. VII, vol. I, 1890, S. VII, vol. III, 1892), basate su un completo studio istologico, conclude che nella corea cronica progressiva le lesioni principali risiedono nella corteccia cerebrale della zona motrice.

(3) *Contribuzione anatomo-patologica e clinica allo studio della corea minore.* Padova, 1888, editore Prosperini.

per il mio caso della colorazione argentica del Golgi, avessi potuto disporre della tecnica che è oggidì a nostra disposizione per il fine studio delle lesioni delle cellule nervose, mi sarebbe stato agevole rintracciare negli strati di cellule, a contatto dei puntiformi focolai degenerativi, alterazioni evidenti, tali da dover legare ad esse la produzione dei movimenti coreici della mia paziente.

***

Ho detto abbastanza, molto più di quanto avrei dovuto, perchè, dopo quanto scrisse il Murri sull' argomento del policlono, qualsiasi mia considerazione avrebbe dovuto apparire superflua.

Tanto però per completare lo studio etiologico del policlono devo far notare come nel Panichi la malaria, esistendo nel suo cervello longeva la periarterite, possa essere ritenuta quale agente determinante del policlono.

Certamente i fatti clonici si sono manifestati quando furono finiti gli accessi febbrili e proprio nel periodo in cui dovevano comparire, essendo essi contrassegnati da intenso brivido con tremito generale. Forse l'infezione malarica, per i gravi fatti che suole dare nel circolo cerebrale, ha potuto affrettare la estrinsecazione dei focolai desintegrativi in una corteccia cerebrale, le cui arteriole erano tanto avariate da lunga data? Ciò mi pare possa essere ritenuto molto presumibile.

Il caso del B., come dissi, rientra nella rubrica del policlono isterico: in esso la neurosi isterica ebbe massima la sua esplicazione nei fatti clonici, veramente grandiosi.

Dirò ancora come nel caso del Panichi molto evidente sia stata l'azione della josciamina sulla riduzione e scomparsa, abbastanza durevole, dei cloni. Non mi consta che sia stato adoperato in casi consimili questo ottimo sedativo cerebrale.

Nel mettere termine a queste mie pagine, volendo riassumere le conclusioni che derivano dalle mie due osservazioni, non dovrei far altro che copiare quelle che dal Murri furono esposte nelle due sue sopracitate pubblicazioni. È ben naturale che io rimandi il benevolo lettore a quelle magistrali pagine del clinico di Bologna, nelle quali, come ben dice il Ruffini (1), è contenuta una dottrina sintetica che è destinata ad avere un grande successo scientifico ed a determinare una nuova corrente di idee circa la fisiopatologia del policlono, delle coree, ecc.

Agosto 1901.

II.

Ospedale di S. Spirito in Roma – Sezione Alessandrina
diretta dal prof. A. Bignami

Intorno all'azione della chinina sui parassiti della malaria

per il dott. ACHILLE CAPOGROSSI, assistente.

Molto tempo prima che fosse scoperto il parassita della malaria, Binz aveva fatto importanti studi esperimentando direttamente l'azione delle soluzioni di sali di chinina sui parameci (1) e sulle amebe (2). Egli vide che tali soluzioni, anche allungatissime, uccidevano in un tempo relativamente breve, dopo uno stadio di eccitamento, questi organismi pei quali la chinina è un veleno molto più forte che per le cellule degli organismi superiori. Le forme ameboidi morte diventano immobili, rotonde e tetanicamente contratte. Da ciò, e dal sospetto, che si aveva sin da allora, che la malaria fosse prodotta da un infimo essere vivente in luoghi paludosi come gli infusorî e le amebe, si trasse la conclusione che la chinina agisse appunto specificamente contro tale ipotetico agente infettivo, tanto più che la sua azione fisiologica sul sistema nervoso e sui vasi non contribuiva affatto a spiegare l'azione terapeutica già riconosciuta e provata, anche prima della scoperta dell'alcaloide, della corteccia di china (Torti, Sydenham).

Dopo la scoperta del Laveran, e il perfezionamento di essa per studi fatti principalmente in Italia, numerosi osservatori hanno cercato di dimostrare il modo di agire della chinina sui parassiti della malaria, studiando il sangue dei malati chinizzati, ed alcuni anche l'effetto immediato delle soluzioni di chinina sui parassiti nei preparati.

Nelle febbri estivo-autunnali Marchiafava e Celli (3) avevano già osservato che i parassiti giovani endoglobulari (plasmodi) sparivano dal sangue dopo l'amministrazione del rimedio in un tempo piuttosto breve. Baccelli (4) studiò in seguito con le iniezioni endovenose l'azione della chinina sui parassiti delle febbri estive, osservando il sangue di mezz'ora in mezz'ora. Nelle prime sei ore non vide alcuna modificazione sensibile nè nel numero, nè nella forma, nè nel movimento ameboide dei parassiti.

Solo gli parve di notare una maggiore vivacità di movimento nelle prime 2 o 3 ore. « Dopo 24 ore tutti i parassiti erano scomparsi senza aver potuto segnalare prima una fase di regressione o di morte. Le forme pigmentate e falciformi del Laveran restano visibili nel sangue anche più giorni dopo introdotto per le vene il chinino e cessata la febbre ». Egli giunse a queste conclusioni:

1. Il chinino anche alla dose di un grammo non vale ad abortire l'accesso febbrile se somministrato all'inizio o anche 3 ore prima.

2. Il chinino dato nell'acme non vale ad accelerare la crisi.

3. Il chinino dato nel declinare dell'accesso o ad accesso estinto previene l'accesso successivo o del tutto, o riducendolo molto d'intensità.

4. Nelle subcontinue, in genere più restie, si trovò utile somministrarlo negli abbassamenti di temperatura, verificandosi in poco tempo per lo più la trasformazione di subcontinua in intermittente con accessi decrescenti e spesso anche con una rapida crisi.

Antolisei (5) pel primo nella clinica del Baccelli rilevò nelle forme quartanarie che la chinina data poco prima dell'accesso non può arrestare l'evoluzione delle forme prossime a sporulare, e la febbre ha luogo lo stesso, o tutto al più un poco più tardi, ma manca l'accesso successivo. Le nuove forme risultanti dalla sporulazione invadono i globuli rossi in quantità molto minore. Laveran (6) anche egli ha osservato che nei malati chinizzati i parassiti scompaiono dal sangue, e, mescolando una goccia di soluzione di solfato o di cloridrato di chinina a una goccia di sangue malarico, ha constatato che i movimenti dei flagelli non si osservano più e che gli ematozoi prendono *la loro forma cadaverica*. Le semilune invece sarebbero ben più difficilmente influenzate, ma sparirebbero dal sangue con un trattamento prolungato. Dock (7) pure vide diminuire nel sangue somministrando la chinina le forme endoglobulari, mentre rimanevano numerosi flagellati che egli chiama forme persistenti (*resting-forms*). Dando nuovamente chinina, non trovava più forme endoglobulari ma soltanto pochi corpi liberi, immobili e non flagellati.

Romanowsky (8) ha osservato col suo metodo di colorazione che nel sangue di malati chinizzati le forme endoglobulari terzanarie adulte divengono rotonde col pigmento regolarmente distribuito o raccolto perifericamente, e, in luogo del nucleo, una fine punteggiatura che rappresenterebbe il suo sfacelo. Secondo questo autore anche le forme di sporulazione rimarrebbero attaccate dallo specifico.

Golgi (9) ha fatto una serie di ricerche sistematiche nel sangue di malati di terzana comune e quartana sottoposti alla cura della chinina. Questi studi hanno messo in luce anzitutto che il rimedio si farebbe sentire sui parassiti malarici in modo diverso a seconda dello stadio di sviluppo in cui si trovano: e precisamente la chinina spiegherebbe la sua azione *in ordine decrescente* sulle seguenti fasi evolutive dei parassiti:

1. Sulle forme giovani derivanti dalla sporulazione, che infatti non ricompariscono dentro i globuli per la preparazione di un nuovo accesso.

2. Sulle forme avanzate di sviluppo, che hanno quasi consumato tutto il globulo, ma nelle quali non è ancora cominciato il processo di suddivisione o di differenziamento del protoplasma, che ha per risultato la segmentazione.

3. Sulle forme giovani che hanno già invasi i globuli e che sono protette da uno spesso strato di sostanza globulare.

Golgi ha veduto inoltre che le forme nelle quali siano già pronunciate le modificazioni che conducono alla sporulazione, non sono influenzate punto dalle dosi medicinali o molto forti amministrate per bocca o per via ipodermica di sali di chinina, ed il prossimo accesso febbrile non viene impedito. Secondo lo stesso autore le suddette osservazioni valgono tanto per la terzana che per la quartana primaverili, essendo identiche per le due specie di parassiti le variazioni della sensibilità nei diversi stadi di sviluppo verso lo specifico: solo i parassiti quartanari sarebbero in tutta la loro evoluzione più resistenti al rimedio in modo da richiederne dosi maggiori.

Analoghe ricerche sono state fatte per i parassiti estivo-autunnali da Marchiafava e Bignami (10). Essi hanno trovato:

1. Che la massima e più rapida azione del rimedio si esercita su quella fase di vita estraglobulare del parassita che segue alla sporulazione compiuta.

2. Che la scissione delle forme giunte a maturazione avviene qualunque sia la quantità della chinina adoperata e il modo di amministrazione.

3. Che ad eccezione di quest'ultima fase di vita dell'ameba in cui essa si moltiplica, la chinina agisce con grande efficacia su tutte le altre fasi.

Gli AA. sono giunti a queste conclusioni studiando contemporaneamente l'andamento della curva termica e il reperto parassitario. Così essi hanno veduto che, quando il rimedio si amministra a dose sufficiente alla fine di un accesso, trovandosi nel sangue solo forme senza pigmento, queste di regola non proseguono a svilupparsi e scompaiono fra le 12 e le 24 ore, più di rado fra 36 e 48 ore, e conseguentemente l'attacco successivo non si presenta. Talora si sviluppano solo in parte pigmentandosi tardi: onde un attacco ritardato. In casi rari si sviluppano nel tempo e nel modo normale dando luogo regolarmente ad un secondo accesso.

Se la chinina invece si amministra nell'apiressia che precede un attacco, questo ha luogo lo stesso, ma la nuova generazione non apparisce nei globuli rossi. Da ultimo, dando lo specifico all'inizio di un accesso quando il reperto parassitario è complesso, si ha successivamente la scomparsa delle varie forme (le sporulazioni hanno luogo lo stesso), ultime restano nel sangue le forme apigmentate che, o si arrestano nel loro accrescimento, o si sviluppano solo in parte. Le semilune non sarebbero influenzate come ammettono tutti gli osservatori.

Per ciò che riguarda le alterazioni anatomiche causate dalla chinina sui parassiti di terzana comune e quartana, Golgi (l. c.) ha osservato (nel sangue di malarici chinizzati) che le alterazioni più visibili riguardano le

forme endoglobulari in via di sviluppo nelle quali si può vedere il pigmento divenuto più grossolano e avente una specie di riflesso grigio metallico, il protoplasma come opaco e una tendenza al raggrinzamento del globulo e del parassita contenutovi. La diminuzione e la cessazione dei movimenti ameboidi è specialmente visibile nella terzana. Inoltre si deve attribuire all'alterazione delle fasi avanzate nello sviluppo dei parassiti, l'apparizione nel sangue di corpi speciali detti dall'A. *forme degenerative o cadaveriche*, che si trovano non solo nei casi che guariscono con la chinina, ma ancora in casi ove l'infezione tende ad estinguersi spontaneamente. Esse si presentano come forme rotonde più grandi del globulo rosso con pigmento in granuli numerosi oscillanti vivacemente, contenenenti uno o più vacuoli. O pure il pigmento è alla periferia e al centro una sferula jalina. Infine secondo l'A. si può attribuire egualmente alla chinina certe irregolarità delle forme di sporulazione che egli chiama *forme abortive*. Si distinguono perchè hanno contorno meno regolare, sono più piccole, il pigmento è riunito in due o tre piccoli ammassi invece di uno e il numero delle spore irregolarmente disposte è minore del solito.

Le alterazioni morfologiche dei parassiti delle febbri estivo-autunnali sotto l'azione della chinina sono state descritte da Marchiafava e Bignami (l. c.). Essi hanno veduto, come già Baccelli (l. c.), che le amebe giovanissime endoglobulari per varie ore dopo l'amministrazione del rimedio non si vedono alterate e la mobilità permane e talora apparisce aumentata.

Ma dopo parecchie ore esse prendono la forma discoide, la mobilità diminuisce e poi cessa, il globulo parassitifero si fa più colorito e si raggrinza, e lo sviluppo del parassita si arresta.

Anche in questo gruppo di febbri, come si era veduto clinicamente, le forme di sporulazione non vengono disturbate dall'alcaloide. Una prova di ciò si può avere nella presenza di numerose forme di scissione nei capillari cerebrali in alcune perniciose con esito letale, non ostante la somministrazione fatta parecchie ore prima di dosi forti di chinina (11).

Mannaberg (12), dopo aver asserito che non è possibile studiare per via diretta e con sufficiente successo l'azione della chinina sui preparati, ha fatto anche egli una serie di indagini sul sangue di malarici chinizzati osservato a fresco o colorato col suo metodo. Le conclusioni a cui è giunto sono alquanto diverse da quelle già citate. Egli ha veduto un primo stadio di eccitamento, poco tempo dopo la somministrazione dello specifico, delle forme di terzana comune di media grandezza. Le forme ameboidi nella stessa classe di febbri sono, tre ore dopo dato il rimedio, evidentemente meno mobili: in seguito i movimenti cessano, il numero dei parassiti diminuisce e parecchi di quelli rimasti si presentano *frammentati* in sferule (contenute nel globulo) ben distinguibili fra

loro con attenta osservazione. Le forme adulte o si presentano lucide, omogenee, a zolle, come coagulate, o pure rigonfiate con movimento oscillante intenso del pigmento ovvero frammentate come le più giovani.

Le sporulazioni si compiono sotto l'azione della chinina in parte normalmente, in parte incompletamente. Dallo studio strutturale dei preparati colorati coll'ematossilina, l'A. ha veduto in casi di quotidiana vera lieve che la terapia con la chinina produce la scomparsa o il disfacimento della cromatina (che egli chiama nucleolo) in quasi tutti i parassiti dei preparati.

Lo stesso avverrebbe per la terzana estiva, e, tanto in questa che nella quotidiana, nella comune terzana e nella quartana, egli ritiene che la scomparsa della cromatina rappresenti la necrosi dei parassiti, che in seguito si disfanno. L'A. ha osservato inoltre che anche nelle sporulazioni si trovano segmenti privi di nucleolo (corpuscolo di cromatina) che egli chiama *spore nate morte*, in seguito allo specifico.

Rosin (13) ha studiato in vitro l'azione della chinina (e del bleu di metilene) sui parassiti della terzana. Dall'essere la dose di un grammo di chinina su cinque litri di sangue attiva nella terzana, l'A. conchiude che la soluzione a 1 : 5000 deve essere attiva anche in vitro. Egli aggiunge ai lati del vetrino parecchie goccie di soluzione di chinina all'1 : 5000 (non dice il sale che adopera e non dice se la soluzione contiene o no cloruro sodico) aspirandole poi con carta bibula. Il globulo parassitifero spesso non segue la corrente che si stabilisce. Contro la sua aspettazione l'A. osservò che la chinina non esercitava alcuna influenza nè sui movimenti ameboidi, nè su quelli del pigmento. Anche dieci ore dopo l'aggiunta della goccia egli potè constatare un attivo movimento dei granuli di pigmento, dopo un tempo cioè in cui i globuli rossi avevano già presentato alterazioni notevoli riferibili all'evaporazione lenta del liquido. Egli sperimentava mettendo a fuoco un grosso parassita pigmentato terzanario.

L'A. conchiude che la chinina deve agire in vivo in modo qualitativamente e quantitativamente diverso da quello con cui agisce in vitro, e la sua azione deve essere sostenuta da una somma di forze di aiuto la cui conoscenza per ora ci sfugge.

Ziemann (14) invece sostiene, in base ad osservazioni su preparati colorati con un metodo che è quello del Romanowsky, che, mentre nella guarigione spontanea la cromatina dei parassiti della comune terzana e della quartana svanisce, la chinina colpisce in primo luogo il protoplasma e la cromatina è distrutta in seguito allo sfacelo di questo.

Il protoplasma si presenta come frammentato, ma non in tutti i casi, perchè alcuni parassiti conservano quasi integra o del tutto la loro struttura. La resistenza delle forme di segmentazione sarebbe spiegata perchè appunto in esse è più abbondante la cromatina, e in attività di sviluppo.

Nelle forme estive egli non ha potuto riconoscere una evidente frammentazione del protoplasma. Conferma che sulle semilune la chinina non ha azione.

Su quest'ultimo punto, come ho già detto, gli Autori in generale sono concordi, ma lo studio più dimostrativo in proposito è stato fatto recentemente da Bignami e Bastianelli (15) dopo le recenti scoperte sui gameti dei parassiti malarici, e sul loro ciclo in speciali zanzare.

Essi affermano che, se la chinina può ostacolare o anche impedire lo sviluppo delle semilune giovani, non ha alcuna azione evidente sulle semilune già sviluppate (gameti) che si vedono nel sangue circolante. Infatti hanno veduto che le semilune provenienti da malati chinizzati, nei quali la febbre era cessata, possono infettare gli anofeli e compiere il loro ciclo in essi normalmente. Alle stesse conclusioni sono giunti Gualdi e Martirano (16).

Ma se le nuove scoperte sull'eziologia della malaria hanno contribuito a risolvere la questione delle semilune e della loro resistenza alla chinina, altrettanto non può dirsi abbiano finora contribuito a spiegare l'intimo modo di agire dell'alcaloide sulle forme del ciclo febbrigeno dei parassiti malarici. Infatti la questione è ancora agitata, e mentre rimangono salde le osservazioni cliniche di Baccelli, di Golgi e di Marchiafava e Bignami, fornendoci un punto di partenza sicuro per una terapia razionale, sono in contrasto i risultati di questi Autori con quelli avuti da altri (colorando i preparati di sangue di malarici chinizzati) e questi fra loro, per ciò che riguarda le alterazioni strutturali dei parassiti della malaria sotto l'azione della chinina.

Questo alcaloide uccide i parassiti, e su ciò sono tutti d'accordo, ma ci è dato di vedere come ciò avvenga e perchè, e a quali modificazioni del parassita sia legata la sua morte?

In un lavoro più recente Marchiafava e Bignami (17) hanno studiato nuovamente la questione sulle febbri d'estate. Secondo le loro indagini è confermato quello che Baccelli ed essi stessi avevano osservato riguardo alla resistenza e alla vivacità delle giovani amebe dopo la somministrazione del rimedio. Dopo alcune ore i parassiti prendono la forma discoide e alcuni sembrano in via di uscire o di staccarsi dal globulo rosso. Le osservazioni fatte in preparati colorati col metodo di Romanowsky non hanno permesso agli AA. di distinguere differenze evidenti tra i parassiti di malati curati con la chinina e quelli di malati non curati. Anche in casi di perniciosa con sangue ricchissimo di parassiti gli AA. non sono riusciti a trovare in questi alterazioni evidenti varie ore dopo l'amministrazione di dosi forti di chinina (6 grammi).

Hanno osservato inoltre che le forme giovani possono vedersi libere nel plasma nei preparati di sangue di malati chinizzati, e osservati a fresco, ma meglio si riconoscono in quelli colorati col Romanowsky. I globuli

rossi non molto alterati dai parassiti potrebbero, dopo l'allontanamento di questi, seguitare a vivere.

Quasi nello stesso tempo Lomonaco e Panichi (18), come già il Laveran e il Rosin hanno studiato di nuovo il modo di agire delle soluzioni di chinina sui parassiti della malaria nei preparati. Il fatto nuovo fondamentale da essi osservato in vitro è *il fuòriuscire del parassita dal globulo rosso nel preparato per azione delle soluzioni di chinina.*

L'alcaloide agirebbe ancora, secondo le loro indagini, eccitando per soluzioni deboli e paralizzando per soluzioni forti il parassita. Ma la resistenza di questo sarebbe vinta, quando per le soluzioni medie lo specifico determina la sua emigrazione dal globulo. Queste ricerche e le relative considerazioni esposte in 5 note si allontanano da quanto è stato detto sin qui sull'argomento. È necessario quindi esporle un po' dettagliatamente.

Per la soluzione isotonica (0. 90 $^0/_0$ di cloruro sodico) o isoviscosa (2 $^0/_0$ di gomma) le forme giovanissime di quartana si modificano transitoriamente e riprendono dopo qualche tempo i movimenti normali. Le forme libere non sono alterate. Per le soluzioni acquose di chinina a 1 : 1500 le forme giovanissime, dopo una contrazione e successiva espansione, riprendono i movimenti normali. Invece le forme grandi, circa due quinti dell'eritrocito e anche più, si contraggono e assumono la forma rotonda, i granuli di pigmento si muovono vivacemente, e, dopo pochi secondi i parassiti *escono* dal globulo ospite, che si scolora come tutti gli altri globuli rossi del campo. Aggiungendo alla soluzione acquosa di chinina 1 : 1500 *pochissime goccie di soluzione isotonica*, si scolora il solo globulo parassitifero e la fuoriuscita ha luogo lo stesso. Se si adopera la soluzione isotonica o isoviscosa chinizzata o no le forme parassitarie molto sviluppate mostrano movimenti più vivaci, ma *non* fuoriescono dall'eritrocito. Le forme grandi occupanti quasi l'intero globulo per soluzioni di chinina assumono forma rotondeggiante che le fa sembrare più piccole, ma non fuoriescono.

Le forme anche piu grandi non fuoriescono e presentano movimenti vivacissimi del pigmento che può uscir fuori dal corpo parassitario. Le forme libere con pigmento immobile ammassato al centro (forme in via di moltiplicazione) possono segmentarsi in un numero limitato di piccole sferule. In un caso, in cui gli accessi febbrili divenivano meno intensi, bisognava, per ottenere l'emigrazione del parassita, allungare la soluzione fino a 1 : 3000-1 : 4500.

Nella terzana comune, per soluzioni di bisolfato di chinina (Merck) molto più deboli che a 1 : 1500 con aggiunta di poche goccie della soluzione isotonica, i risultati da principio sono stati presso a poco gli stessi che nella quartana : si sono vedute uscire soltanto le forme occupanti i due quinti dell'eritrocito. Si vide però che, volendo produrre il fenomeno dell'emigrazione, bisognava, a seconda dei malati, diluire o concentrare

le soluzioni di chinina (1 : 12000-1 : 3000). Solo una sezione di queste soluzioni permetteva in ogni singolo malato la fuoriuscita dei parassiti. In questa sezione vi era un limite minimo (soluzione più debole) e un limite massimo (soluzione più forte). Tra i due limiti la distanza era talora molto breve, talora molto estesa.

Queste indagini furono fatte solo su malati di terzana comune semplice durante l'apiressia, e da esse si possono ricavare, secondo gli AA., con un calcolo, le dosi terapeutiche razionali di chinina. Ma in un malato con terzana doppia si vide che durante la febbre bisognava diminuire ancora il titolo delle soluzioni per ottenere l'emigrazione del parassita. Durante la febbre aveva luogo dunque una diminuzione della resistenza alla chinina e quindi, come si dimostra in seguito, della virulenza dei parassiti. Ma per avere la prova assoluta di questo fatto bisognava dimostrarlo anche nella terzana comune semplice. In questa però, durante la febbre, si trovano nel sangue le forme parassitarie che, giusta le esperienze suesposte, non si vedevano uscire. Ma provando nuovamente l'azione di varie soluzioni di chinina anche in queste forme, gli AA. si convinsero *che la chinina in vitro esercita la medesima azione sui parassiti qualunque sia la fase del loro sviluppo.* Essi reagiscono alle varie concentrazioni nel modo detto in principio e paragonabile ai risultati del Binz sulle amebe. In tutte le fasi quindi (almeno nella terzana comune) c'è la soluzione capace di fare uscire l'emosporidio dal globulo. La concentrazione di queste soluzioni è varia secondo le fasi di vita dei parassiti, e va diminuendo col progredire del loro sviluppo.

Gli AA. dimostrano in seguito come nella comune terzana doppia durante l'accesso la resistenza di tutte le forme si attenua (soluzioni più deboli) fino talora a raggiungere per le forme adulte, nelle quali si sommano i due fattori (sviluppo avanzato e azione attenuante dell'accesso febbrile), limiti molto bassi. Nella terzana comune semplice le forme giovanissime e adulte che si trovano durante il periodo febbrile, fuoriescono con soluzioni molto diluite.

Per le febbri estive i risultati sono i seguenti:

Con l'1 per cento di bisolfato di chinina (qui non è detto se si aggiunge cloruro sodico), le forme della prima fase di sviluppo (ialine, apigmentate) sono contratte stabilmente. La soluzione 1 : 200 ne produce come di solito l'emigrazione dal globulo. Queste forme non presentano variazione di resistenza nella febbre e nella apiressia. Le forme della seconda fase (grandi, pigmentate, discoidi o anulari) nell'apiressia hanno una resistenza uguale o poco differente dalle apigmentate. Nella febbre invece emigrano dal globulo rosso mercè l'azione di soluzioni di chinina che corrispondono a dosi medicinali di essa.

La chinina non ha alcuna azione sulle semilune. Sui flagelli dei corpi flagellati essa produce l'arresto dei movimenti facendoli accollare al corpo di cui sono appendici. Non possiede azione immunizzante per individui infettati con sangue di malarici estivi. Gli AA. inoltre suppongono che il parassita malarico sviluppi un veleno come i bacteri patogeni, e ammettono nella malaria la presenza di sostanze antiparassitarie per il fatto che la resistenza alla chinina cambia periodicamente attenuandosi durante l'accesso febbrile. Se si ritiene possibile che le sostanze antiparassitarie possano alle volte per ragioni *ignote* diminuire o aumentare, il meccanismo delle guarigioni spontanee e dell'esito letale sarebbe, secondo gli AA., spiegato. Nelle forme estive la virulenza dei parassiti è tanto forte, che la chinina non riuscirebbe a vincere a dosi terapeutiche l'infezione (perchè corrispondentemente alle soluzioni adoperate in vitro bisognerebbe somministrarne gm. 12. 50) se le sostanze antiparassitarie non diminuissero la resistenza dei parassiti.

Nelle perniciose, in cui l'esito fu letale, si osserva la più alta resistenza dei parassiti. In quelle invece che migliorano la resistenza diminuisce. Nella guarigione spontanea la virulenza dei parassiti va diminuendo per la maggior produzione di sostanze antiparassitarie. E nelle perniciose letali invece si mantiene alta per la insufficiente o mancata produzione di quelle; e il rimedio non può agire.

Riassumendo gli AA. hanno ritenuto che la chinina vinca la resistenza dei parassiti quando giunge a determinarne la fuoriuscita *o il distacco* dal globulo rosso. Questo fenomeno sarebbe quindi l'indice della resistenza dell'emosporidio allo specifico. Quanto è più forte la soluzione di chinina che si deve adoperare a questo scopo, tanto maggiore è la resistenza del parassita: e quanto più esso è resistente, tanto più è virulento. E siccome durante la febbre la resistenza diminuisce, diminuisce anche la virulenza. Quindi si può ammettere durante la febbre la produzione di sostanze antiparassitarie. La chinina non può essere da sè sola efficace nelle febbri estivo-autunnali, perchè a dosi terapeutiche non agisce punto sulle forme giovani: è soltanto attiva sulle forme pigmentate quando è abbassata dalla febbre la loro resistenza mercè la produzione delle sostanze antiparassitarie. La deficienza o la mancanza di queste può spiegare quindi il mancato effetto delle dosi medicinali di chinina, e l'esito letale nelle perniciose.

(Continua).

III.

Sulla funzionalità renale e ricambio materiale

NOTE CLINICHE E SPERIMENTALI

per il Dott. Prof. G. FORNARIO.

(*Continuazione, vedi fasc.* 11)

Paolo Bern....., di anni 12, è il quinto di sei figliuoli, tutti sani e robusti: il più grande di 19 anni, soffrì clorosi con ipercloridia; il più piccolo ha 10 anni: tutti più sviluppati di lui. Padre e madre viventi, sani e forti (1).

Egli è infermo da 7 anni. Il padre narra che nel gennaio 1893 ebbe un'angina faringea di forma difteroide, con placche lungo i pilastri, di colore bianco fiocconoso, distaccabili facilmente e lascianti la superficie sottostante integra. Guarito ebbe un'otite suppurata con perforazione del timpano sinistro. Nell'aprile cominciò ad avere febbri. Le febbri andarono sempre crescendo, durarono tutta l'estate, e nell'autunno scomparvero. Colle febbri notò polidipsia e maggiore bisogno di urinare. Scomparse le febbri restarono la polidipsia e la poliuria. L'anno successivo le febbri si ripresentarono, durarono l'estate, scomparvero definitivamente. Il bambino di salute validissimo e di costituzione vantaggiosissima, si arrestò nello sviluppo, maggiormente durante i primi quattro anni dall'inizio della malattia, in cui veniva limitata l'acqua d'ingestione. In quel tempo ogni volta che di nascosto poteva abbandonarsi a grandi bevute di acqua, aveva forme d'indigestione. Dopo quel tempo, lasciato a libertà, ha ripreso il suo sviluppo. Tuttavia il padre, persona intelligentissima, afferma che tra tutti i figliuoli, egli è il meno sviluppato.

Ragazzo bene sviluppato e forte. Alto m. 1.26, di peso chili 30.50. Ha forza al dinamometro Mathieu a destra 20, a sinistra 10. Nessuna nota degenerativa antropologica. Non si duole di alcun disturbo. Mangia con appetito. È di buon umore. Dorme bene.

Esiste il fenomeno di Romberg ad occhi chiusi, ad ambo i lati: non esiste ad occhi aperti. Esiste anestesia completa della sclerotica, ed ipoestesia della congiuntiva, con mancanza dei relativi riflessi. Invece i riflessi pupillari sono normali alla luce, così pure sono normali gli altri riflessi cutanei e muscolari. L'esame della sensibilità estesiometrica tattile termica è normale da per tutto. Solo la sensibilità dolorifica non è acuita, quantunque avverta bene le punture diverse e gli altri saggi di sensibilità dolorifica; tuttavia una puntura da siringa ipodermica non lo perturba come perturberebbe un altro bambino dell'età sua o maggiore.

Il 7 giugno si esamina l'urina nei suoi principali componenti qualitativamente, quantitativamente, microscopicamente; ecco i risultati definitivi colle loro variazioni.

Urina limpidissima, di colorazione trasparente, come acqua. Niente albumina, niente zucchero diabetico, niente pus. Niente pigmenti patologici, i pigmenti normali scarsissimi. Niente al microscopio.

Ecco l'esame quantitativo nelle sue variazioni dei principali elementi:

---

(1) Io devo alla cortesia del mio amico dott. D'Andrea l'esame di questo caso, dalla sua clinica privata, e di ciò gli rendo i migliori ringraziamenti.

Data	Volume delle 24 ore cc.	Densità	Reazione	Urea		Acido urico		Acido fosforico		Cloruro sodico		Osservazioni
				$^0/_{00}$	totale	$^0/_{00}$	totale	$^0/_{00}$	totale	$^0/_{00}$	totale	
7 giugno, nelle 24 ore	6000	1000	lievemente acida	2. 44	14. 64	..	..	0. 61	3. 66	0. 97	5. 82	
10 giugno, nelle 24 ore	6300	1000	neutra	1. 82	11.46	..	..	0. 59	3. 71	1.65	10. 39	
11 giugno, nelle 24 ore	7125	1000	neutra	2. 20	15. 67	..	..	0. 52	3. 70	1. 75	12. 46	
12 giugno, nelle 24 ore	6750	1000	neutra	1. 83	12. 35	tracce	tracce	0. 56	3. 78	1. 60	10. 80	
13 giugno, nelle 24 ore	6000	1000	neutra	2. 48	14. 88	tracce	tracce	0. 63	3. 78	1. 70	10. 20	Il bambino ha bevuto 7 litri. Aumenta gli alimenti azotati (6 uova al giorno, 2 litri di latte, $^1/_2$ chilo di carne).
16 giugno, nelle 24 ore	6400	1000	neutra	2. 53	16. 19	0. 09	0.57	0. 60	3.84	1. 74	11. 13	
17 giugno, nelle 24 ore	5200	1001	alcalina	3. 63	18. 87	0. 15	0. 78	0. 64	3.32	1. 85	9. 62	Il bambino ha bevuto 6 litri meno $^1/_4$.
18 giugno, nelle 24 ore	5300	1000	alcalina	3. 58	18. 97	0. 14	0. 74	0. 66	3. 49	1. 60	8. 48	Il bambino ha bevuto 6 litri e $^1/_2$.

Risulta da questo schema che la percentuale dei componenti chimici dell'urina è di molto diminuita: viceversa la quantità totale emessa nelle 24 ore, risponde alla media abituale, eccezione fatta per l'urea che è alquanto minore, e per l'acido urico che è del tutto assente.

È notevole pertanto che non appena la dietetica del bambino venne modificata, aumentando gli alimenti azotati, la percentuale salì, sino a pareggiare la cifra media abituale.

Il fatto è degno di nota, tanto più che più di una volta questa deficienza dell'acido urico fu osservata, ad esempio, alcuni casi di LEPINE, mentre in altri casi esso era assai più prossimo alla normale per l'urea, e normale per l'acido urico, come risulterebbe dall'altro caso anche qui appresso pubblicato.

Assodati questi dati il 19 giugno veniva saggiata la funzionalità renale all'azione della florizina. Iniettati 0. 005 di florizina su un grammo di acqua, ipodermicamente, si ebbe il risultato riassunto nel seguente specchietto:

Data		Urina			*Osservazioni*
Giorno e mese	Ore	Quantità	Glucosio $^0/_0$	Glucosio reale emesso	
19-VI	9. 10				
	9. 25	160	0. 008	0. 0028	
	9. 40	35	0. 003	0. 0009	
	9. 55	30	(—)	—	
	10. 15	35	(—)		
	10. 30	40	(—)		
	10. 45	46	(—)		
	11. 00	40	(—)		
	11. 15	45	(—)		
	11. 30	24	(—)		
	11. 45	17	(—)		
	1. 10	360	(—)		
	4. 45	225	(—)		
	Totale	**1097**		**0. 0037**	

Quindi l'iniezione di 5 milligrammi di florizina in un bambino di 12 anni, praticata il 19 giugno alle 9. 10, cagionò subito, dopo 15', la comparsa dello zucchero nelle urine, con una quantità massima di 0. 008 $^0/_0$, e 0. 028 per la quantità di urina emessa. Dopo 15' ancora la quantità era di già discesa a 0. 003 $^0/_0$, e 0. 009 per la quantità di urina emessa. Quindi rapidamente scomparve, con una emissione totale di soli 0. 0037, cifra di molto inferiore alla normale di 2. 50.

Frattanto la quantità di urina emessa nel tempo dalle 9. 10 alle 4. 45 pom., è stata di 1097; l'acqua bevuta è stata di 2170. Ci è stata una differenza di 1073 cc. in più di acqua ingerita.

Il 20 giugno veniva quindi provata la permeabilità renale all'ioduro di potassio in rapporto all'eliminazione dell'ioduro attraverso la saliva, ecco i risultati:

Dieci centigrammi di ioduro, presi in capsula gelatinosa, hanno dato la reazione nella saliva dopo 15' dalla sua ingestione, e solo dopo 35' la reazione si è ottenuta nell'urina. Vale notare che l'urina veniva raccolta ogni 5', e perciò non vi potette essere dispersione di tempo. Aggiungasi che colla comparsa di esso nell'urina, se ne è avuto subito il massimo esponente, e da quel tempo esso è andato diminuendo, sino a scomparire, quasi interamente

dopo un'ora, lasciando riapparire delle tracce, appena sensibili, tre volte in una stessa ora. Così l'esperimento cominciato alle 9. 30, era per l'urina quasi esaurito alle 11. 20, e del tutto esaurito alle 12. 30. Viceversa per la saliva la reazione continuò fortissima tutto il giorno insino alle 5 pom. Diminuì di poco il mattino successivo dopo 24 ore e continuò insino all'una pom. di questo stesso giorno.

La quantità di urina emessa nel periodo attivo dell'esperimento (per l'urina), dalle 9. 35 alle 5 pom. fu di 1536 cc., la quantità di acqua bevuta fu di 2515 cc. Si sarebbe così avuta, nel periodo di 9 ore, una differenza in meno di acqua eliminata per le urine di 1479 cc., che resterebbe abbastanza alta, anche diminuita di 380 cc. la quantità di urina emessa immediatamente innanzi l'esperimento, cioè alle 9. 30.

Ecco la tabella dell'esperimento:

Data		Saliva	Urina			Acqua bevuta		*Osservazioni*
Giorno e mese	ore	— reazione	Quantità		Reazione			
20-VI	9. 35 a.		380					
			—	**380**				
	9. 45	—	80		—			Presa dell'ioduro 0.10
	9. 50	tracce	20		—			
	9. 55	++	15		—			
	10. 00	+++	15		—			
	10. 10	+++	40		+	345		
			—	**170**				
	10. 20	+++	40		+			
	10. 30	+++	54		+			
	10. 40	+++	43		+			
	10. 50	+++	20		+			
	11. 00	+++	35		+			
	11. 10	+++	57		+			
	11. 20	+++	60		—			
	11. 30	+++	60		—			
	11. 40	+++	37		—			
	11. 50	+++	37		—			
	12. 00	+++	50		—			
	12. 10 p.	+++	93		—			
	12. 20	+++	180		—			
			—	**766**				
				1316				
	12. 30	+++	150		—			
	5. 00	+++	450		—	2170		
			—	**600**		—	**2515**	
				1916				
21-VI	7. 00 a.	++	110		—			
	9. 00	++	110		—			
	1. 00 p.	tracce	375		—			

Il 22 giugno si procedeva all'esame del bleu di metile somministrandone 0.05 per iniezione ipodermica in 1 grammo di acqua, ecco la tabella relativa:

Data		Acqua bevuta — cmc.	Urina					*Osservazioni*
			Quantità — cmc.	Colore		Cromogeni		
Giorno e mese	Ora			Massivo	Cloroformio	Lβ	Lγ	
22-VI	9.27 a.		390					Iniezioni 5 cmc. bleu di metile in 1 gr. di acqua.
	9.30		32	incolore	—	—	—	
	9.35		5			—	—	
	9.40	100	2	verdognolo chiarissimo	.	—	+	
	9.45	200	2	verdognolo deciso	+	.		
	10.00		5	verde	++	++	++	
	10.15	100	13	verde	+++	+++	++++++	
	10.30	100	45	verde	+	++	++++++	
	10.45		85	verde pallido	....	.	++++	
	11.00		71	verdognolo	+	.	++	
	11.15	100	47	incolore	.	.	+	
	11.30		87	id.	.	—	+	
	11.45	100	44	id.	.	.	....	
	12.00		92	id.	.	—	....	
	12.15 p.		92	id.	.	—	....	
	12.30		75	id.	—	—	....	
	12.45		115	id.	.	.	...	
	1.00	500	48	id.	—	..	—	Ore del pranzo.
	1.15		37	id.	—	—	—	
	3.10		430	id.	—	—	...	

Data		Acqua bevuta — cmc.	Urina						Osservazioni
			Quantità — cmc.	Colore		Cromogeni			
Giorno e mese	Ora			Massivo	Cloroformio	Lβ	Lγ		
22-VI	3.30		300	incolore	—	—	.		
	4.00		230	id.	—	—	..		
	6.22	600	370	id.	—	—	.		
	7.22		360	id.	—	—	..		
	8.22		300	id.	—	—	.		
	9.22		260	id.	—	—	.		Le urine della notte sono andate disperse insino alle 9 a. del 23.
		1800	**3337**						
23-VI	9 ant.		330	verde-giall.	—	—	.		
	10.00		250	incolore	—	—	.		
	11.00		240	id.	—	—	.		
	12.00 m.		160	id.	—	—	..		
	1.00 p.		130	id.	—	—	..		
	2.00		160	id.	—	—	.		150 grammi di quest'urina ridotti a bagno maria a 3 cmc. acquistano un colore verde forte e nel fondo della capsula si trovano depositati granuli finissimi di colorito bleu. Il contenuto è sciolto dal cloroformio completamente e questo piglia colorito bleu cobalto forte. L'urina mantenuta e trattata col calore non si modifica più, trattata coll'acido acetico dà una lieve colorazione verdognola, che si distingue bene riguardando dall'alto i due dischi di colonna liquida nelle provette di saggio.

Data		Acqua bevuta — cmc	Urina					Osservazioni
			Quantità — cmc.	Colore		Cromogeni		
Giorno e mese	Ora			Massivo	Cloroformio	Lβ	Lγ	
23-VI	3.00	1	105	verde-forte	—	—	—	
	4.00	2	250	incolore	—	—	—	Le due urine delle 4 e 5 pom. sono conservate insieme durante la notte. Esse non danno alcuna variazione di colorito, solo hanno perso la tinta leggermente verdognola. 150 grammi di queste urine ridotte a 3 cmc. danno il solito sedimento verdastro, solubile in cloroformio. Comparando i due sedimenti, l'ultimo ottenuto è di colorito verdastro, mentre il primo è bleu cobalto. Il liquido residuale agitato col cloroformio, lasciato depositare, decantato e acidificato con acido acetico al calore, ha dato una debole reazione pel cromogeno (γ).
	5.00		235	id.	—	—	—	
	6.15		330	incolore	—	—	—	
	8.00		360	id.	—	—	—	
	9.15		110	id.	—	—	—	
	10.00		360	id.	—	—	—	
24-VI	12.15 a.		440	id.	—	—	—	
	2.15		340	id.	—	—	—	

Data		Acqua bevuta	Urina						Osservazioni
Giorno e mese	Ora	— cmc.	Quantità — cmc.	Colore		Cromogeni			
				Massivo	Cloroformio	Lβ	Lγ		
24-VI	4. 15		210	incolore	—	—	—		150 gm. di questa urina ridotti a 3; trattati col cloroformio dànno colorazione bleu, ma più debole delle antecedenti. Al tempo stesso l'urina residuale decantata, e trattata coll'acido acetico, a caldo, dà debolissima reazione del cromogeno (γ).
	8. 15		213	verdognolo	—	—	—		
	10. 00		60	id	—	—	—		
	12 00		360	incolore	—	—	—		
	2. 00 p.		370	verdognolo	—	—	—		
	3. 00		260	id.	—	—	—		
	4. 00		200	incolore	—	—	—		
	5. 00		356	id.	—	—	—		
	6. 50		348	id.	—	—	—		Le urine dalle 6.50 alle 9 del mattino successivo 25 sono andate perdute.
25-VI	9. 30 a.		295	verdognolo	—	—	—		100 gm. di questa urina a bagno maria ridotti a 3 cmc., dànno colorazione sempre più debole. Al cloroformio si ha color verde pisello. Decantata non ha reazione negativa per il cromogeno (γ).

Data		Acqua bevuta — cmc.	Urina					Osservazioni
			Quantità — cmc.	Colore		Cromogeni		
Giorno e mese	Ora			Massivo	Cloroformio	Lβ	Lγ	
25-VI	2. 13		300	incolore	—	—	—	
	3. 00		230	id.	—	—	—	150 grammi di quest'urina col solito processo ridotti a 3 cmc. danno pallidissimo colore verde al cloroformio e danno reazione pallida pel cromogeno γ.
	4. 22		260	id.	—	—	—	150 grammi di quest'urina essiccata a 3 cmc. non danno alcuna colorazione al cloroformio e danno reazione pel cromogeno γ.
	7. 13		350	id.	—	—	—	
	9. 15		340	id.	—	—	—	
26-VI	7. 00		2290	id.	—	—	—	Sono le urine di tutta la notte. 150 grammi di questa urina trattati al solito, hanno dato reazione negativa pel cloroformio e leggerissimo verdastro al calore ed acido acetico.
	9. 35		240	verdognolo	—	—	—	150 grammi ridotti a 3 cmc. danno lieve colorazione al cloroformio; niente cromogeno β.

Questo esperimento ha dato luogo a notevolissime varianti dall'abituale comportarsi del bleu di metile negli individui sani.

Il tempo di attesa per la comparsa del bleu dopo l'iniezione è stato di 13′ — tempo quasi normale, se non alquanto breve. Colla comparsa del bleu si è avuto ancora comparsa del cromogeno β. Ben presto tutti i componenti del bleu nell'urina sono rapidamente aumentati, raggiungendo un massimo che è nei limiti normali, come intensità e tempo di reazione, per diminuire rapidamente fino a quasi scomparsa di tutti i suoi coelementi, ciò che è del tutto anormale. Il periodo di ascesa è durato 35′: il periodo di discesa 20′ con un minimo d'intensità di colorito appena rilevabile al colore massivo e al cloroformio pel bleu. L'intera scomparsa del bleu si è avuta dopo 15′ dall'acme dell'emissione e 2. 45′ dal tempo dell'iniezione. La scomparsa del cromogeno β si è avuta dopo 3 45′ dall'iniezione. La scomparsa intera del cromogeno γ si è avuta più tardi, cioè dopo 30 ore dall'iniezione.

La tabella mostra meglio nei rapporti cogli altri casi queste differenze. Le quali non sono imputabili alla maggior diluizione delle urine, essendosi esse verificate in un intervallo di tempo relativamente assai breve, cioè in 2-3 ore e quando appena poca quantità di orina era stata eliminata: in tutto non più di 622 cmc. insino alle 12. 15′ meridiane e 882 cmc. insino alle 12. 45′. Cioè a dire l'urina era di già divenuta incolore, ed i due cromogeni erano scomparsi, innanzi che fosse nemmeno eliminata la quantità media giornaliera di un'urina normale, corrispondente ad un sol giorno di osservazione. D'altra parte per prove fatte, gr. 0. 001 di bleu di metile colora un litro d'acqua ed alla prova il cloroformio ne resta colorato. Ora nel sangue circolante si trovavano al tempo della cessazione del bleu nell'urina circa 0. 045 circolanti, in una massa liquida di circa 5 kilogr. di sangue, calcolando a 5 kili la massa sanguigna del bambino. Sicchè è evidente che la variazione e scomparsa di bleu nell'urina debbano essere imputate ad un disturbo funzionale del rene.

Nulladimeno il risultato sui saggi di urina essiccata potrebbe indurre ad interpretazione diversa. Nei saggi 1, 2, 3, 4, 5, 6 quantunque alla prova abituale mancasse la colorazione del cloroformio pel *bleu* e i relativi cromogeni; ridotti 150 grammi di questo liquido a *3 cmc.*, sotto l'azione dell'ebollizione prolungata, ancora prima dell'essiccamento, si aveva una colorazione verdastra, che aumentava coll'essiccamento. Questa colorazione procedette diminuendo nei saggi dal 1° al 6° fino a scomparire nel saggio 7°. In tutti i 6 saggi il cloroformio si colorava degradando dal bleu intenso al verdastro tenue, e restò del tutto incolore nel saggio 7°.

In rapporto alla durata dell'esperimento il saggio 6 corrispondeva al 4° giorno di osservazione.

Questa reazione così ottenuta non può essere imputata al bleu di metile, ma solo ai cromogeni. A parte altre considerazioni, questa prova basta a spiegarlo.

Messe assieme le urine delle 7. 13′ — e 9. 15 del giorno 25 si sono filtrate e separate in 2 dosi di 100 grammi ciascuna. Di esse solo 100 grammi sono state trattate con 100 grammi di cloroformio. Quindi lasciate depositare e decantare. I due campioni sono stati trattati col metodo solito dell'essiccamento a bagnomaria. La colorazione è stata eguale nei due saggi.

Il cromogeno che ha dato la colorazione ha dovuto essere il cromogeno β, perchè è il solo che si produca col calore e perchè eliminatolo si è avuto anche la reazione del cromogeno γ, là dove senza l'essiccamento non si otteneva.

È pertanto degno di nota che la prolungata ebollizione e l'incipiente essiccamento determinavano la comparsa del cromogeno, ciò che non si verificava nei tubi di saggio anche con discreta prolungata ebollizione.

Il 29 luglio fu praticato l'esame del sangue. Il difetto momentaneo di apparecchi c'impedì la ricerca dell'emoglobina, pertanto l'esame dei globuli rossi fece rilevare 5,570,000 e 14,000 leucociti, nel rapporto di 1 leucocito a 397 emociti. Esisteva quindi iperglobulia e leucocitemia.

Il 30 luglio si limita la presa di acqua a bere come segue. Ecco l'eliminazione dell'urina relativa.

30 giugno:

	Acqua bevuta	Urina emessa	Temperatura
	—	—	—
Ore 9 ant.	—	—	—
» 11 »	50 cmc.	—	—
» 1 pom.	150 »	600	37.8
» 2 »	127 »	—	—
» 3 »	—	280	—
» 4 »	—	330	—
» 5 »	65 »	—	—
—	275 »	—	—
» 6 »	150 »	380	38.0
	1267 cmc.	1590	

1º luglio:

	Acqua bevuta	Urina emessa	Temperatura
Ore 9 ant.	160 cmc.	225	37.2
» 10 »	50 »	—	—
» 10.30′ »	— »	355	—
» 1 pom.	200 »	—	—
» 2 »	150 »	—	—
» 5 »	275 »	40	—
—	150 »	—	—
	1035 cmc.	620	37.6
Dalle 5 pom.-7 ant. 2 luglio.	2000 »	3375	—
	3035 cmc.	3995	

L'urina del giorno 29 giugno è stata con quella del 30 giugno raccolta e trattata pel saggio dell'inusite. Il processo eseguito è quello di Gallois al modo seguente.

Otto litri di urina dei giorni 29-30 giugno sono stati trattati con acetato neutro di piombo, lievemente acidificato con acido acetico fino a che non si ottenne più alcun precipitato. Si concentrò assai insino al terzo del suo volume e

si aggiunse del sotto acetato di piombo fino a che non si ottenne più precipitato. Quindi si aggiunse alquanta ammoniaca e si lasciò al riposo per due giorni. Il precipitato venne quindi separato e messo in sospensione nell'acqua, nella quale si fece passare una corrente di idrogeno solforato per decomporre il precipitato di piombo. Indi si filtrò ed il filtrato si è fatto bollire per eliminare l'eccesso di idrogeno solforato. Si fece quindi riposare e si ottenne un deposito di acido urico il quale venne eliminato colla filtrazione. Il liquido filtrato fu evaporato a poche gocce a cui si aggiunse una goccia di nitrato di mercurio, si formò così un precipitato giallo il quale riscaldato con precauzione diveniva rosso, colorazione che scompariva col raffreddamento e riappariva col riscaldamento.

(Continua).

IV.

Sopra un caso di rottura del cuore

per il prof. EZIO BENVENUTI
Libero docente di Patologia speciale medica

Ancora in risposta al dottor G. GIACOMELLI.

Domando scusa al lettore se ritorno ancora con poche parole su questo argomento; ma spingemi il desiderio di correggere alcune inesattezze, nelle quali il dott. Giacomelli è incorso nella sua risposta a me diretta (*Policlinico*, fascicolo 8, 1901): premetto che sarò brevissimo.

E anzitutto a me preme scolparmi di un'accusa assai grave, che il collega vorrebbe farmi, cioè di avere io riferito nella mia comunicazione al X Congresso di medicina (Roma, ottobre 1899) il reperto istologico del caso di rottura del cuore (che è l'oggetto del nostro dissenso), senza che io avessi avuto la possibilità di fare simili ricerche. Ciò, mi permetta l'egregio collega, non è affatto conforme al vero, poichè nella mia comunicazione (Lavori dei Congressi di medicina interna, Roma, febbraio 1900) mai io ho parlato di ricerche microscopiche *mie*, ma ho inteso sempre di riferirmi, a questo riguardo, a quelle fatte nell'Istituto di Anatomia patologica, tanto vero che, non trattandosi appunto di un reperto istologico fatto da *me*, pensai di tralasciarlo del tutto e di non riportarlo nel mio lavoro completo *Sulle alterazioni del sistema cardio-vascolare nelle malattie infettive*, pubblicato, poco tempo dopo la mia comunicazione, nella *Clinica Medica Italiana* (gennaio 1900).

E neanche è esatto che io fossi allora assistente addetto alla sezione delle malattie infettive, come afferma il dott. Giacomelli, poichè se lo fossi stato, stia certo il collega, non avrei mai permesso che un pezzo anatomico così importante e raro, qual'è quello che è stato poi la causa delle nostre discussioni, fosse fatto *inutilmente* in pezzi e poi gettato. E ripeto *inutilmente*, perciocchè per un esame istologico il più completo che volesse farsi, non c'era davvero bisogno di questo *morcellement*, di cui mi parla il dott. Giacomelli, tanto più trattandosi di un pezzo anatomico, che avrebbe dovuto essere prezioso per un Museo di Anatomia patologica; nè io credo che il Museo di Pisa, nè la maggior parte degli altri Musei, possiedano un esempio simile di rottura del cuore in seguito a malattia infettiva.

Il dott. Giacomelli, forse con fine ironia, dice poi che la mia prima risposta, a lui diretta, è *piena di erudizione* e di *acume critico*, ma *non è mai possibile soltanto con ragionamenti annullare il risultato della osservazione obiettiva! Potrà variare solamente l'interpretazione dei fatti, ma i fatti rimarranno sempre quali sono.*

Io credo invece di poter proprio dimostrare all'egregio collega che la sua interpretazione della rottura del cuore nel caso in parola, non è punto fondata sull'*osservazione obiettiva dei fatti.*

E invero che cosa abbiamo noi trovato al tavolo anatomico? « un cuore flaccido, di colorito *giallastro* e con ventricoli sfiancati »; ma questo è il quadro anatomo-patologico della *miocardite tifica*, quale i nostri antichi anatomici, Andral, Louis, Laennec, Stokes, ecc., avevano osservato, e già da questi caratteri macroscopici essi avevano intraveduto le alterazioni infettive del miocardio, anche prima che queste venissero messe in evidenza dal microscopio! e tale reperto anatomico concordava infatti perfettamente con tutto il quadro clinico avutosi in vita nello stesso caso, e che ci aveva condotto alla diagnosi di *miocardite acuta.*

Dunque vede bene il dott. Giacomelli che non su semplici ragionamenti, ma su questi *fatti anatomici*, e in specie sul colorito giallastro di tutto il miocardio, io mi era giustamente fondato per sostenere che le lesioni istologiche, riscontrate dall'egregio collega, in vicinanza della rottura del cuore, dovevano essere diffuse a tutto il cuore e quindi non potevano invocarsi a spiegare la rottura stessa; e si noti bene che io non poteva a questo riguardo essere illuminato sullo stato del cuore, nelle sue diverse sezioni, dal reperto istologico del dott. Giacomelli, il quale non parlava che di ricerche fatte sopra un frammento di miocardio in vicinanza della rottura. Solo ora il collega vien fuori a dirmi che egli aveva invece esteso le sue ricerche anche a tutto il resto del cuore, tanto da averlo ridotto in *ritagli* insignificanti, e di aver riscon-

trato il miocardio (all'infuori del punto in cui esisteva la rottura) del tutto normale o con alterazioni di lievissimo grado.

Io, a dire il vero, so ora di queste ricerche fatte dal dott. Giacomelli, che non risultavano dal suo lavoro, e non posso nascondere che mi fa molta meraviglia come ad alterazioni macroscopiche del miocardio, così evidenti e spiccate, non abbia corrisposto alcuna lesione microscopica, o, al più, così poco accentuata da non meritare di essere neanche riportata in un reperto istologico completo. Perciocchè da quella po' di pratica, che io posso avere del tavolo anatomico, mi sono persuaso che anche i caratteri macroscopici, nelle alterazioni diffuse dei visceri, possano già per sè stessi dare, come i nostri antichi anatomici avevano giustamente osservato, un criterio relativamente esatto ed approssimativo sulle lesioni istologiche ivi esistenti. Ma il collega mi assicura dell'integrità completa, o quasi, del cuore all'infuori della sua rottura, ed io devo credergli.

Ma ammesso pure che nel miocardio non esistessero altre alterazioni, oltre a quelle descritte dall'egregio collega, in vicinanza della rottura; quale è l'interpretazione più esatta che possiamo darle? forse quella del dottor Giacomelli? no.

Io, di fronte a una simile rottura del cuore, tenuto conto del meccanismo di sua patogenesi, oggi accettato dai più, nonchè della grande frequenza delle lesioni vasali nella miocardite tifica, avea sostenuto che questa rottura si dovesse spiegare con un disturbo circolatorio del miocardio, e più probabilmente con un'*arterite* della coronaria, tanto più che non mancavano nella letteratura esempî di simili arteriti di origine infettiva; e tanto più, deve notarsi, che nella tesi di laurea del dott. Giacomelli, che forma oggetto della sua pubblicazione (*Policlinico*, fasc. 3-4, 1901), non si parlava dello stato dei *minimi vasi* del miocardio, (ciò che potè farmi supporre, anche per molte altre ragioni, che il collega avesse voluto occuparsi quasi esclusivamente delle alterazioni delle fibra cardiaca); nè nel reperto necroscopico dello stesso caso, rilasciato alla Clinica dall'Istituto di Anatomia patologica, si accennava ad un esame qualsiasi delle *arterie coronarie.*

Ma il dott. Giacomelli, come già nella sua pubblicazione aveva aggiunto, nel reperto istologico del caso in discussione, l'esame dei minimi vasi del cuore (che non appariva nella sua tesi) così ora nella sua risposta mi annunzia di aver fatto anche l'esame di tutti i vasi del cuore *grossi* e *medii*, ciò che non risultava, come ho detto, dal reperto necroscopico rispettivo, e di averli trovati completamente normali. Ciò io non posso mettere in dubbio, ma questa completa noncuranza dei vasi mi lascia tuttora il sospetto che l'esame loro non sia stato fatto al tavolo anatomico con quell'accuratezza e quella diligenza, che erano del caso, non

avendo, forse, il collega intraveduto l'importanza, che invece i vasi potevano avere a spiegare la rottura stessa del cuore.

Però malgrado che il dott. Giacomelli mi assicuri di avere fatto tutte quelle ricerche, che io non avrei mai immaginato, sono dispiacente di dovergli dire che neanche ora io posso abbandonare del tutto la mia interpretazione, ch'egli conosce, e tanto meno abbracciare la sua opinione, di spiegare cioè la rottura del cuore con *un focolaio circoscritto di miocardite, che avendo alterate profondamente le fibre muscolari, queste si erano spezzate e avevano determinato la rottura del cuore*: poichè io dimostrerò all'egregio collega quel che sopra gli ho promesso, che cioè questa sua interpretazione, non solo non è esatta, ma neanche è fondata sui fatti anatomici, ai quali egli sta giustamente molto attaccato.

Infatti il dott. Giacomelli persuaso dalle mie parole che un focolaio di miocardite parenchimale non avrebbe potuto dar luogo a una rottura del cuore, come egli, secondo me, voleva sostenere, ha cercato ora di dare al suo reperto istologico un significato che davvero non ha, interpretando le alterazioni microscopiche del miocardio da lui riscontrate (le quali presentano il quadro, quasi tipico, della miocardite parenchimale) come proprie invece di una miocardite interstiziale: e ciò io credo che il collega tenti di fare allo scopo di valersi di quest'ultima specie di miocardite, che sarebbe, secondo lui, sempre di origine infiammatoria, per combattere la mia opinione, che la rottura del cuore si dovesse a un disturbo circolatorio, il quale non avrebbe potuto dar luogo a un processo flogistico.

A questo proposito il dott. Giacomelli si meraviglia, non so con quanta ragione, che io abbia potuto parlare, in base al suo reperto istologico, di miocardite parenchimale; anzi « mi piace insistere sulla parola « interstiziale », egli soggiunge, « perchè sembra che il prof. Benvenuti « non abbia rilevato, o almeno non abbia voluto rilevare, che le lesioni « da me riscontrate nel caso in questione erano *prevalentemente*, se non « *totalmente*, interstiziali, e che *le lesioni delle fibre erano a quelle con-* « *secutive* ».

La miglior risposta che io posso dare a queste parole dell'egregio collega è di rimandare il lettore al reperto istologico e alla figura rispettiva, che riguardano, nel lavoro del dott. Giacomelli, il caso in discussione, perchè egli possa da sè stesso giudicare se siamo di fronte a una miocardite interstiziale o piuttosto parenchimale; ma io sfido qualsiasi anatomo-patologo a dirmi se non è questa una miocardite parenchimale, quasi direi, classica! E di grazia mi vuol dire il collega su quali *fatti* ha potuto mai fondarsi per parlare di miocardite interstiziale? forse sull'edema del connettivo, forse sull'aumento degli spazi interstiziali? ma

questi fatti si trovano in tutte o quasi tutte le miocarditi parenchimali: forse su quei piccolissimi infiltramenti linfoidi a focolai (dei quali uno è disegnato nella figura ora accennata), scarsi e rari? ma essi non danno alcun diritto a parlare di miocardite interstiziale, e non possono spiegare nè le alterazioni esistenti delle fibre cardiache, nè tanto meno la rottura del cuore: non vede piuttosto il collega che le lesioni massime, quasi uniche, sono quelle che riguardano appunto le fibre muscolari (atrofia, degenerazione granulo-grassosa, varicosità, segmentazione, ecc.) e che prevalgono su tutte le altre?

Ma poi come fa il dott. Giacomelli a sostenere che queste lesioni delle fibre erano *consecutive* alle alterazioni interstiziali, e conciliare questa sua opinione colle conclusioni del suo lavoro, che cioè « tra le lesioni dei vasi o del connettivo e quelle delle fibre non esiste alcun rapporto di *causa* ad *effetto* » e che « le alterazioni della fibra cardiaca sono dovute all'*azione diretta* delle tossine batteriche? »

Dunque, se si vuole nel caso nostro ammettere, come crede il dottore Giacomelli, un focolaio di miocardite, si deve certo parlare di miocardite *parenchimale* e non *interstiziale*, ed allora se si tratta di un focolaio di miocardite parenchimale io son certo che il collega convenga (come mi pare di aver capito dalla sua risposta) che con questo non si può spiegare la rottura del cuore, quindi cade la sua interpretazione in vero assai singolare. E quando dicevo a lui: « io posso capire sì che una miocardite interstiziale acuta circoscritta, come ad esempio l'ascesso ed altri processi patologici del miocardio, come la gomma, il neoplasma, l'infarto, il cisticerco, i quali distruggono una buona parte della parete ventricolare, possano portare alla rottura del cuore », io non poteva certo comprendere il caso nostro, nel quale non esiste, neanche in minor grado, alcuna delle condizioni, alle quali io volli accennare.

Ma un altro *fatto* mi piace di fare ancora notare al collega, e non sta davvero in suo favore, ed è il reperto istologico da lui avuto proprio nel punto stesso della rottura del cuore: egli, se ben ricorda, riscontrò qui la *degenerazione granulo-grassosa* delle fibre muscolari, mentre poi, a riguardo di un simile processo degenerativo, nella sua pubblicazione egli si esprime in tal modo: « così la degenerazione granulosa e la degenerazione grassa della fibra, che secondo alcuni, sarebbero le alterazioni che più frequentemente si sogliono incontrare nelle infezioni e nelle intossicazioni, noi le abbiamo riscontrate tanto poche volte, che possiamo quasi asserire che costituiscano un fatto *eccezionale* ». Ora non vede il collega che anche questa *eccezionalità* di reperto può benissimo stare a indicare che a produrre la degenerazione granulo-grassosa e quindi la rottura del cuore, oltre all'azione *diretta* delle tossine

batteriche, abbia contribuito qualche altro fattore, forse un disturbo circolatorio?

Nè io vado poi a cercare se il Drago sia di opinione, anche lui, che possano certe alterazioni delle fibre cardiache di origine infettiva essere probabilmente una delle cause della rottura del cuore; io non posso, con mio dispiacere, condividere l'opinione dell'egregio collega di Catania, che d'altra parte non è stata suffragata da alcun fatto obbiettivo: solo io faccio osservare che anche il Drago (giacchè il dott. Giacomelli ha voluto citarlo) nei due casi di miocardite tifosa, che formano oggetto del suo lavoro (Beiträge z. path. Anat. u. allg. Path. 1901, Bd. 29) ha riscontrato nei vasi del miocardio alterazioni assai accentuate, e il collega capisce perchè io richiamo la sua attenzione sopra questo fatto.

Ed ora basta: io ho risposto una seconda volta al dott. Giacomelli non solo per difendermi dall'accusa, ch'egli avea tentato lanciarmi, ma anche per convincerlo che l'interpretazione, da me data nel caso di rottura del cuore riferito al X Congresso di Medicina, era fondata non su ragionamenti deduttivi, come egli vorrebbe far credere, ma su *fatti anatomici:* non è colpa mia se il collega viene ora a parlarmi di ricerche, che non mi risultavano. In ogni modo io sono dispiacente di dover finire col ripetergli che non posso accettare, per le ragioni che sopra ho lungamente discusso, la sua opinione in proposito, perchè manca appunto di quella salda base, che è l'*interpretazione esatta* dei fatti.

Dopo ciò io dichiaro anche per mio conto chiusa la polemica.

Pisa, 26 luglio 1901.

Spettabile Direzione del giornale « Il Policlinico », Sezione medica.

Chiarissimo signore,

Nella mia risposta al prof. Benvenuti « sopra un caso di rottura spontanea del cuore » già pubblicata sul *Policlinico,* dichiarai che per conto mio la polemica era finita. Per quanto alla mia risposta abbia fatto seguito una replica dell'egregio avversario, il mio parere non si è affatto cambiato; confermo pienamente tutto quanto scrissi nel mio articolo già pubblicato, avendo io la convinzione che le mie argomentazioni di allora non hanno perso menomamente del loro valore per effetto della surricordata replica. Credo che non sia più il caso di spendere delle parole per tediare il lettore sopra una questione che presentemente minaccia di perdere il carattere di questione seriamente scientifica.

Il prof. Benvenuti, d'altronde, non ha risposto alla domanda più interessante che io gli ho rivolto e che costituiva il cardine della nostra polemica: come poteva fare cioè a mettere in rapporto con una lesione vascolare, e più precisamente con una arterite, un vero e proprio processo infiammatorio, sia pure interstiziale, come ritengo io, sia pure parenchimale, come vorrebbe lui.

Coi dovuti ossequi.

Suo obbl.mo

Dott. G. GIACOMELLI.

Pisa, 9 ottobre 1901.

Tip. Nazionale di G. Bertero e C. L. TRIMANI, *scgr. resp.*

(52)

Anno VIII. Roma, dicembre 1901 Vol. VIII-M. (fasc. 12 bis).

IL POLICLINICO

SEZIONE MEDICA

DIRETTA DAL

Prof. GUIDO BACCELLI

Direttore della Regia Clinica medica di Roma

SOMMARIO.

I.

Istituto di Anatomia Patologica della R. Università di Torino

diretto dal Prof. FOÀ

Eziologia ed anatomia-patologica delle encefaliti acute emorragiche

(con due osservazioni personali)

per il dottor SILVIO GAVAZZENI.

Da quando Virchow risolse il problema, — oggetto di tante ricerche, di tanti lavori e controversie, — e fornì la prova inconcussa che l'embolo e la trombosi, obliterante in parte o tutto il lume di un'arteria, danno un ritardo negli scambi nutritizii del distretto da quest'arteria irrorato e vi determinano lesioni organiche che ben si diversificano dal processo infiammatorio, nuovi orizzonti si schiusero per la patologia cerebrale; fu solo allora possibile separare il campo delle encefaliti, al quale per l'addietro si ascrivevano tntte le forme cerebrali a focolaio conducenti a rammollimento, da quello delle locali necrobiosi ed encefalomalacie da occlusione vasale.

Non è però a ritenersi che al presente il capitolo delle encefaliti sia ben conosciuto, sebbene anatomo-patologi, clinici, sperimentatori, abbiano tentato con ogni sforzo di rischiararlo e definirlo. Tutti gli autori che trattano di questo argomento accennano alle gravi difficoltà ed ai numerosi quesiti che esso presenta. Si hanno pochi criteri certi, anche istologici, per diagnosticare un processo flogistico del cervello; non esiste uno o più tipi di forme encefalitiche a decisi caratteri infiammatori. Riesce talora difficile anche in casi in cui tutto parli per un processo necrotico, il dimostrare l'esistenza di emboli o di trombi nei vasi cerebrali, mentre d'altra parte un confine netto e sicuro fra encefalite

e encefalomalacia non può stabilirsi, data l'esistenza di zaffi e trombi infetti producenti processi flogistici. Si aggiunga che mancano reperti anatomo istologici di molte forme le quali furono studiate solo clinicamente, e per analogia ascritte alle encefaliti.

Limito il mio studio all'encefalite acuta emorragica, alla quale, in base ai dati forniti dall'eziologia, sintomatologia ed anatomia patologica si ascrivono essenzialmente tre gruppi speciali di encefaliti:

1. Poliencefalite acuta emorragica di Wernicke.
2. Encefalite acuta emorragica di Strümpell-Leichtenstern.
3. Encefaliti traumatiche.

Ad essi si può aggiungere un nuovo gruppo che comprende alcune forme speciali di encefalite acuta emorragica. Se il tipo delle encefaliti traumatiche gode di una relativa indipendenza, altrettanto non può dirsi pei due primi. Giova fissare fin da questo momento, che la loro distinzione si ammette più per convenzionalità scolastica e per facilità d'interpretazione, che per reale esistenza, poichè talora le due forme possono ripetere la loro origine ad un' identica causa, e poichè troppo numerosi e graduali passaggi, sia dal lato clinico che anatomo-patologico, fra loro le collegano.

Poliencefalite acuta emorragica di Wernicke.

Ben a ragione si intitola a Wernicke questa forma, sebbene egli, oltre che su osservazioni personali siasi fondato su una precedente osservazione di Gayet, designata sotto il nome di encefalite diffusa. Fu infatti Wernicke, che nel 1881 interpretando i fatti clinici di oftalmoplegie acute li seppe mettere in rapporto con una localizzazione sistematica, e precisamente con un processo infiammatorio acuto emorragico della sostanza grigia centrale del III e IV ventricolo ed acquedotto del Silvio, processo cui egli diede il nome di *poliencefalite acuta superiore*, volendone indicare il supposto intimo rapporto colla poliomielite.

Thomsen e Kojewnikoff e successivamente parecchi altri, confermarono le osservazioni di Wernicke; si constatò inoltre che alle oftalmoplegie si potevano associare sintomi bulbari, e così si parlò di una *poliencefalite inferiore* collegata ad emorragie del midollo allungato, e si giunse anche ad ammettere una *poliencefalomielite* quando i sintomi sopraccennati erano accompagnati anche da fatti spinali; infine furono messe in evidenza forme appartenenti a questa categoria, ma che si accostano alla forma di Strümpell, venendosi così ad avvicinare i due tipi che prima si erano creati affatto distinti.

Pel rapporto etiologico, Goldscheider e Lippmann opinano trattarsi di una forma infettiva analoga a quella della poliomielite, ma mancano risultati positivi che avvalorino la loro ipotesi; pare invece assai probabile che l'encefalite di Wernicke ripeta la sua origine ad un'intossicazione. Precipua tra esse sarebbe l'alcoolismo. In casi citati da Wernicke, Hayem, Eisenlhor, Iacobaeus, Hoffmann e Boedecker si trattava di potatores. Bozzolo in una sua lezione del 1893 (*Riforma medica*, n. 94, aprile 1895) presenta un caso clinico di mani-

festa poliencefalite superiore acuta ove, pur non trattandosi di un potator, pare che l'insorgere della malattia sia stato preceduto da un'insolita ed eccessiva libazione. Resta a decidersi se l'alcool produca direttamente l'encefalite, o se in seguito alle lesioni vasali che induce, oppure agisca indirettamente favorendo la produzione di veleni d'altra natura (leucomaine, ptomaine) e la loro azione sul sistema nervoso, o se infine renda questo più recettivo ad altri materiali infettivi.

Oftalmoplegie acute quali si hanno nella forma di Wernicke si sarebbero osservate anche per avvelenamento da carne, salsiccie (Gutmann, Chon), per avvelenamento nicotinico (Fortan, Jan) ed ancora per altri veleni.

La cefalea, le vertigini, la tendenza al sonno, e sopratutto i sintomi oculari di oftalmoplegia acuta, ritrovano la loro causa nella presenza di emorragie multiple sia nella sostanza grigia centrale del terzo ventricolo e dell'acquedotto del Silvio, sia nel pavimento del IV ventricolo, nel ponte, e talora anche nel midollo allungato; non è possibile stabilire una distinzione fra una forma superiore ed inferiore, poichè esse sono spesso fra loro associate. La manifesta e costante predilezione del processo per la sostanza grigia, fu messa in rapporto colla maggior ricchezza dei vasi della medesima, e col carattere terminale delle sue arterie. Tale spiegazione è però insufficiente, in quanto non ci aiuta ad interpretare la compartecipazione, che in talune di tali forme si potè constatare al tavolo anatomico, della sostanza bianca limitrofa, dei talami ottici, dei gangli centrali al processo flogistico emorragico, compartecipazione per la quale pure altre volte parla la sintomatologia clinica.

È certo però che all'infuori della sostanza grigia centrale, le altre parti sono molto meno interessate dal processo; la polpa cerebrale è per lo più indifferente; talora vi ha iperemia. Il processo flogistico ha spesso carattere a focolaio; quasi sempre si hanno parecchi focolai talora simmetrici; questi focolai possono essere piccoli, microscopici, talora raggiungono discrete dimensioni: hanno per lo più forma irregolare e non ben definita. Su un colore rossigno violetto, o bruno rosso scuro della sostanza grigia appare una fine punteggiatura emorragica, dei punticini, delle picchiettature paragonate a punture di pulce. Il focolaio è generalmente rammollito, infiltrato di siero. Microscopicamente si presentano focolai emorragici di varia grandezza specie nelle vicinanze dei vasi; i globuli rossi sono spesso ben conservati. Ciò che vi ha di tipico, di essenziale sono queste emorragie le quali possono in taluni casi rappresentare la sola alterazione patologica; al più vi si può aggiungere un'azione meccanica diretta sul tessuto che le circonda. A dir vero sembra strano che si debba ritenere come encefalite un semplice fatto emorragico, e sarebbe a chiedersi perchè le forme comatose malariche che pure danno una fitta e minuta punteggiatura emorragica non si ascrivano alle encefaliti. In tali casi, dice Redlich (*Ueber acute Encephalis*, Cent. Allgem. Path. u. Path. Anat.) « si potrebbe rimanere dubbiosi nella giustifica-
« zione di un designamento del processo come encefalite, cioè come infiamma-
« zione, se non esistessero passaggi graduali a casi con evidenti manifestazioni
« infiammatorie ». Vi sono allora infiltrazioni leucocitarie nelle guaine linfatiche perivasali, nell'interno ed alla periferia del distretto infiammatorio, e nei casi di

relativamente lunga durata, si sarebbero trovate anche cellule granulari. È costante l'iperemia vasale nel distretto encefalitico.

Il parenchima nervoso in taluni casi si presenta ben conservato, in altri subisce gli effetti meccanici dell'emorragia; talora pare anche che indipendentemente da questa presenti degenerazioni più o meno gravi. Le cellule nervose talora sono inalterate, talora rigonfie con intorbidamento del corpo cellulare; le fibre nervose presentano talora rigonfiamento della guaina mielinica e del cilindrasse, talora sono spezzettate e distrutte; la glia è più o meno infiltrata.

Talvolta si riscontrò una perfetta integrità vasale; talora si rilevarono alterazioni croniche, specie ateromatose, nei vasi, fatto cui si annette grande importanza; generalmente vengono risparmiate le arterie basilari; le alterazioni colpiscono i vasi medii e piccoli; in altri casi infine si trovò un'infiltrazione cellulare delle pareti vasali e tessuto perivasale, il che dimostra il passaggio ad altre forme di encefalite. La maggiorauza degli autori ammette che il processo si origini sempre dai vasi, anche nei casi nei quali il parenchima nervoso presenta notevoli alterazioni; queste sarebbero sempre secondarie. Si insiste su questo, che spesse volte esiste una grande sproporzione fra le alterazioni anatomiche e i sintomi clinici; gruppi nervosi che sembrano sani rispondono a distretti muscolari paralitici; e viceversa.

Encefalite acuta emorragica di Strümpell-Leichtenstern.

Non intendo qui accennare alla forma di paralisi cerebrale infantile, da Strümpell riferita, prima ad una polioencefalite, ed in seguito ad una encefalite acuta dei neonati; essa pur troppo rimane ancora nel campo delle ipotesi, non essendo sostenuta da una sicura base anatomica. È invece affermata l'esistenza di una forma speciale di encefalite designata da Strümpell nel 1890, sotto il nome di encefalite acuta primaria nell'adulto. Siccome però già prima esistevano osservazioni di Leichtenstern, il quale constatò encefalite acuta non suppurante accanto a meningite cerebrospinale epidemica, anche senza concomitante lesione meningea, ed in seguito ad endocardite ulcerosa, così bene a ragione si può con Oppenheim intitolare ai due autori questa forma.

Se esistono numerosi casi studiati sia al tavolo anatomico, sia clinicamente, i quali dimostrano in modo non dubbio che questa forma speciale di encefalite sussegue a precedenti malattie infettive, tuttavia dobbiamo ancora con Strümpell ammettere che essa può insorgere come forma primaria. Alcuni casi paiono riferibili ad una penetrazione diretta e manifestazione primaria acuta nel cervello di un agente produttore le comuni malattie infettive, come pare avvenga per il bacillo dell'influenza, nelle forme di influenza nervosa, mentre in altri casi pare entrino in campo microrganismi sconosciuti, e forse specifici. Per questo parlano osservazioni di Strümpell, Leichtenstern, Goldscheider, Oppenheim e altri.

Un primo carattere che ci autorizza in certo modo, e sempre nei limiti che si devono tenere presenti, a separare questo tipo di encefalite da quello di Wernicke, si è, che mentre quest'ultimo riconosce per lo più il suo agente eziologico

in un'intossicazione, quello di Strümpell invece, lo riconosce in un' infezione. Infatti, a prescindere dalle forme primarie dianzi accennate, si vede che quasi tutti gli altri casi si collegano con pregresse o concomitanti malattie infettive acute. E per una natura infettiva parla ancora il decorso per lo più rapido, l'alta febbre, e il tumore splenico acuto più volte riscontrato.

Il maggior contingente di queste forme è senza dubbio rappresentato dalle encefaliti da influenza. Fu primo il Leichtenstern che nel 1890 accennò ai rapporti che esistevano fra influenza ed encefaliti emorragiche. Ben presto succedettero le osservazioni di Fürbringer, Königsdorf, Putnam, Goldscheider, Bücklers, Pfuhl, Nauwerck ed altri ancora i quali tutti studiano casi di encefalite acuta emorragica in persone colte da influenza nervosa, o che manifestano forme nervose durante il decorso di influenza. Che se scarsi erano i reperti anatomo-patologici, d'altra parte i clinici rilevarono assai numerose manifestazioni nervose durante le epidemie di influenza, le quali presentavano una sintomatologia che le annetteva spesso al tipo di Strümpell-Leichtenstern, talora più o meno lontanamente ricordavano il tipo di Wernicke, talora presentavano forme di transazioni o di passaggio tra l'uno e l'altro. Collegando i fatti clinici coi dati dell'anatomia patologica, non solo si venne alla sicura conoscenza delle encefaliti da influenza, ma fu anche possibile distruggere la barriera primitiva che sembrava esistere fra i due tipi classici di encefaliti sopra descritti.

Pur essendo soverchiamente azzardato e privo di fondamento il tentativo di ricondurre ad infezione di influenza con localizzazione primaria del processo nel cervello, tutti i casi di encefalite primaria acuta emorragica, è ormai assodato, che durante l'influenza si verificano forme di encefalite acuta non purulenta ascrivibili specialmente al tipo di Strümpell-Leichtenstern che hanno a base un'intensa iperemia della sostanza nervosa, con minute, fitte emorragie; questo tipico carattere emorragico fu riscontrato anche da Foà già fin dal 1891 nel midollo spinale di un influenzato morto durante la grande epidemia di influenza di quell'anno.

Il quesito che si imponeva era il modo di agire del bacillo dell'influenza; si tentò quindi anzitutto di poter dimostrare la presenza in sito del bacillo di Pheiffer. Gran parte degli autori non vennero ad alcun risultato nelle loro ricerche, sebbene si sia obbiettato che queste, almeno in parte, furono praticate quando il bacillo di Pheiffer non era ancora conosciuto. Pfuhl avrebbe dimostrato per il primo il bacillo dell'influenza talora nel liquido cerebrale, talora nella sostanza cerebrale; occorre avvertire ch' egli praticò le ricerche sopra materiale in putrefazione; che non ebbe mai una forma di pura encefalite e che in ogni caso si trattava di infezioni miste. Nauwerk, mentre in un caso avrebbe avuto risultato negativo, in un altro avrebbe osservato, sia nel liquido cerebro spinale, sia in sezioni nelle zone rammollite ed emorragiche, il bacillo dell'influenza.

Se regna tale incertezza nei dati dell'anatomia patologica, che dire di tutte quelle forme di encefalite da influenza, la cui esistenza si ammette solo in base a dati clinici, passando esse quasi sempre a guarigione?

Non abbiamo sufficienti e sicuri reperti anatomici collegati con indagini

batteriologiche che ci vengano in aiuto ad interpretare queste forme, cosicchè il prof. Bozzolo nella sua lezione sulle poliencefaliti acute emorragiche da influenza (*Rivista critica - Clinica medica*), n. 8, anno 1900) così conclude: « Non « sappiamo se le lesioni encefaliche riconoscano la loro origine in una loca- « lizzazione del bacillo di Pfeiffer, o se siano un fatto di indole tossica in di- « pendenza della stessa infezione influenzale, o se non dipendano invece da una « di quelle associazioni microbiche così frequenti nel processo patologico della « influenza e di cui la più comune e la più terribile è quella col pneumo- « cocco. »

Oltre che per l'influenza, altre forme, pure riferibili a questo secondo gruppo, furono osservate in seguito ad endocardite ulcerosa, ed a scarlattina. L'osservazione clinica poi ammette che tutte le malattie infettive acute possono generare tali encefaliti.

Se si escludono fenomeni generali (sonnolenza, cefalea, spesso febbre) non si ha un complesso sintomatico netto e definito che permetta una diagnosi anche lontana di localizzazione del processo emorragico.

Si riscontra una sintomatologia la più variabile, la quale coincide colle lesioni anatomiche che non hanno limiti definiti, ma sono sparse su zone miste e zone attive cerebrali. Il centro semiovale, i gangli, porzioni diverse della corteccia, talora anche lo strato sottocorticale costituiscono la zona di predilezione di focolai più o meno grossi, talora di considerevole estensione, ove il tessuto rammollito, edematoso, rosso-violaceo o rosso-grigiastro è cosparso di numerose fitte emorragie, per lo più piccole. Di rado tali lesioni interessano il ponte, il midollo allungato, il cervelletto.

Il microscopio rivela un evidente processo infiammatorio; i vasi costituiscono la parte più interessata, cosicchè da molti si suppone che le alterazioni vasali sieno primitive e che l'infiammazione sia interstiziale, ad essi secondaria. Nei focolai encefalitici esiste iperemia ed emorragia; i vasi presentano una forte infiltrazione delle loro pareti; accumuli di cellule rotonde si trovano anche negli spazi linfatici perivasali e nel tessuto cerebrale. Le cellule e le fibre nervose spesso partecipano pochissimo al processo: accanto alla distruzione del tessuto per emorragia si riscontra una necrobiosi cellulo-granulare.

Riguardo alla patogenesi, ho già accennato, a proposito dell'influenza, l'incertezza che regna tuttora. Un agente nocivo versato nel torrente della circolazione produce le manifestazioni flogistiche nei vasi, e secondariamente nel tessuto, sebbene pare che talora lo stesso veleno abbia influenza diretta su questo, destandovi i processi degenerativi.

Encefaliti traumatiche.

Assai discussa è l'importanza del trauma per l'eziologia dell'encefalite acuta emorragica. Si registrano parecchi casi nei quali contusioni della scatola craniana, senza alcuna lesione esterna, furono seguite da un'encefalite acuta emorragica, o da una forma che clinicamente si dimostrava per tale. Dinkler, Werhicke,

Bollinger, Friedmann, e altri studiarono l'orgomento. Il vario lasso di tempo che intercedette fra il trauma e le manifestazioni del processo encefalitico, la precedenza vicina, o in taluni casi lontana, di processi infettivi, le varie alterazioni vasali che il trauma del cranio produce, fanno sì che regni in proposito grande incertezza. L'opinione prevalente è che il trauma non procuri altro che un *locus minoris resistentiae*, un piccolo focolaio di contusione, un'emorragia circoscritta, una perturbazione locale, che par quasi dieno la spinta e forniscano un adatto terreno per l'insorgenza di un'encefalite.

Le encefaliti susseguenti a trauma con lesione esterna della cute e del cranio sono meglio conosciute. Le ferite settiche conducono ad un'encefalite suppurativa e rispettivamente all'ascesso cerebrale. Se vi ha penetrazione nel cervello di corpi estranei non infetti, essi determinano, nel tessuto periferico che li circoscrive, un processo flogistico che può essere identificato all'encefalite acuta emorragica. Negli schiacciamenti, ferite di parti limitate del cervello prodotte in modo asettico, si ha una distruzione locale della sostanza nervosa, ed emorragia; questo tessuto mortificato eccita un accumulo di cellule semoventi delle pareti dei vasi del distretto colpito, cellule destinate ad assorbire il materiale distrutto. Le alterazioni degenerative del tessuto nervoso si estendono anche al di là del campo dell'azione traumatica primitiva per alterata nutrizione da lesione vasale; in questa regione vi ha inibizione sierosa, rigonfiamento dei cilindrassi, vacuolizzazione delle cellule nervose; ancor più all'esterno esiste la vera zona reattiva, ove, per proliferazione degli elementi della nevroglia e pareti vasali, si tende a riparare la primitiva perdita di sostanza.

Forme speciali di encefalite acuta emorragica.

In questo gruppo si considerano le encefaliti che si accompagnano a meningiti, sieno i due processi concomitanti, oppure sia primitiva la meningite, la quale determini le lesioni encefalitiche rappresentate da un fatto infiammatorio acuto emorragico.

Klebs accenna alla concomitanza di encefalite emorragica con meningite cerebro-spinale epidemica; Ermenan vide l'encefalite secondaria a meningite cerebro-spinale suppurativa. In tali casi si ebbero focolai encefalitici con iperemia vasale e diffuse emorragie puntiformi, infiltrazione delle pareti vasali e rispettive guaine linfatiche; si riscontrarono però anche piccoli focolai di cellule rotonde simili a piccoli ascessi, cosicchè non può del tutto escludersi che i focolai encefalitici costituissero un prestadio del processo suppurativo.

Eichkorst (Virch. Arch. Dd. 151, 1898) descrive un caso assai interessante di meningo-encefalite emorragica che voglio in breve riassumere, poichè vi riscontro un'analogia con i due casi da me raccolti.

Una donna di 28 anni con tubercolosi polmonare cronica viene a morte; la pia madre presenta in corrispondenza al lobo parietale di sinistra una zona colorata, infiltrata di sangue; nel cervello di sinistra si trovò un focolaio che interessava la porzione superiore della regione fronto-parietale; questo focolaio,

dello spessore di circa 4 cm. era rammollito, rosso, si spingeva fino alla corteccia ed era tutto disseminato di numerose piccole emorragie. Istologicamente si riscontrarono numerosi stravasi sanguigni; le alterazioni infiammatorie erano scarse e manifestamente subordinate e secondarie alle emorragie.

La causa di queste ultime fu messa in luce dalle alterazioni riscontrate nella porzione della pia situata fra le circonvoluzioni cerebrali. Essa presentava numerosi processi infiammatorii ed emorragici; il tessuto era ricco di cellule e nuclei, cosicchè si poteva parlare di una meningite subacuta; nei vasi sanguigni esistevano assai numerosi trombi ialini che talora completamente li riempivano. Pare adunque che punto di partenza della malattia sia stato un processo flogistico subacuto della pia, supposto di origine sifilitica. Non si riscontrarono forme batteriche.

Eichkorst richiama l'attenzione su questo fatto, di un'infiammazione subacuta della pia, che lascia pressochè intatta la superficie delle circonvoluzioni cerebrali, si localizza nei solchi, e per alterazioni dei vasi sanguigni può divenire punto di partenza di una encefalite emorragica.

* * *

I due soli casi di encefalite che mi venne dato raccogliere fra tutte le numerose autopsie eseguite in quest'ultimo biennio nell'Istituto di anatomia patologica diretto dal prof. Foà, si possono ascrivere al IV gruppo della classificazione dianzi accennata, cioè alle forme speciali di encefalite. Per l'identità di eziologia e di reperto anatomo-patologico tratto contemporaneamente dei due casi, pei quali non mi fu possibile raccogliere alcun dato clinico.

Caso I (N. di reg. 6723). — A..... M....., d'anni 38, morto al Cottolengo il 26 ottobre 1900. Autopsia 28 ottobre. Calotta cranica di forma regolare; diploe scarsa, seno longitudinale vuoto, dura madre liscia, trasparente, con tensione alquanto aumentata, leggerissimo opacamento diffuso della pia-meninge; nella porzione che riveste la faccia interna del cervello di sinistra presso la regione mediana, la pia madre si presenta leggermente ispessita, di un color rosso vivo, infiltrata di sangue, con tenui aderenze alla sostanza cerebrale sottostante; questa presenta una zona di forma irregolarmente tondeggiante, dello spessore di circa 3 cm. molle, floscia, infiltrata di sangue, di colore grigio-rosso-scuro, con intersecate qua e là delle strie irregolari di sostanza cerebrale normale; ad un più minuto esame si riscontra che essa è tutta disseminata di numerosi focolai emorragici, alcuni a forma conica, altri confluenti, fino a raggiungere talora il volume di una nocciuola; sparse dappertutto esistono minutissime picchiettature emorragiche. Il tessuto cerebrale limitrofo è molle ed edematoso. La lesione interessa la parte anteriore del lobulo paracentrale, si continua per circa due centimetri in avanti, nella circonvoluzione frontale interna, e si estende ancora per un tratto corrispondente nella sottoposta circonvoluzione del corpo calloso.

Il cervello in tutte le altre regioni presenta un leggiero grado di anemia. Normali il circolo del Willis e le arterie silviane; nessuna alterazione nei ventricoli laterali, nei plessi coroidei, nella tela coroidea, nel cervelletto e nel midollo allungato. Nulla di anormale nella dura madre, nei seni e nelle ossa della base del cranio.

Cuore piccolo, atrofico, di colorito pallido; nessuna lesione valvolare. Numerose sinecchie pleuriche. In ambedue i polmoni tubercoli disseminati, parte in preda a rammollimento caseoso con formazione di caverne di varia ampiezza.

Pleura costale d'ambo i lati ispessita e cosparsa di nodi tubercolari. Milza piccola, atrofica, con capsula raggrinzata. Numerosi gangli linfatici del mesenterio iperplastici, alcuni in degenerazione caseosa. L'intestino tenue ha la mucosa atrofica cosparsa di catarro abbondante e viscido; mancano ulcerazioni.

Reni normali. Lo stomaco, il fegato, i genitali non presentano particolari alterazioni.

Diagnosi anatomica. Focolaio di meningo-encefalite recente; tubercolosi polmonare ulcerosa; pleurite tubercolare; enterite catarrale; adenite mesenterica tubercolare.

Caso II (N. di reg. 6786). — P. A., d'anni 31, morta al Cottolengo il 28 novembre 1900. Autopsia 30 novembre.

Calotta cranica di forma regolare; seno longitudinale vuoto; dura madre liscia, trasparente, con tensione normale. Il cervello presenta sulla volta, in corrispondenza del lobo parietale di destra, una notevole atrofia di alcune circonvoluzioni sulle quali l'aracnoide passa a guisa di ponte; il vuoto che ne deriva è occupato da liquido sieroso. Queste circonvoluzioni di colorito e consistenza normali, presentano al taglio un'atrofia uniforme della sostanza grigia e sostanza bianca corrispondente. Circolo del Willis e arterie silviane integre. La pia madre è dappertutto sottile, trasparente, tranne che sulla faccia esterna dell'emisfero cerebrale destro, presso l'estremità superiore della scissura di Rolando, ove appare leggermente ispessita e cosparsa di macchie emorragiche. La sostanza cerebrale sottostante è trasformata in una zona piuttosto ampia, a margini irregolari, dello spessore di circa 3 cm., molle, infiltrata di sangue, di colore grigio-rosso scuro, che ripete cioè i caratteri di quella accennata nel caso precedente, e che è pure disseminata di focolai emorragici cuneiformi e picchiettature emorragiche. La lesione interessa il IV superiore della circonvoluzione parietale ascendente e frontale ascendente, e l'estremità posteriore della frontale superiore. La sostanza cerebrale limitrofa è alquanto molle ed edematosa, mentre è affatto normale in tutto il resto del cervello.

Nessuna alterazione nei ventricoli laterali, plessi coroidei, tela coroida, cervelletto e nel midollo allungato. Integri la dura madre, i seni e le ossa della base del cranio.

Cuore pallido, anemico; nessuna lesione valvolare. Tubercoli miliari cronici ed ulceri diffuse, cosparse di materiale caseoso in ambedue i polmoni. Nulla alle pleure. Il peritoneo parietale e viscerale è tempestato di numerosi tubercoli miliari cronici; gangli del mesenterio mediocremente infiltrati, alcuni in degenerazione caseosa. Atrofia della mucosa dell'ileo coperta da catarro abbondante. Mancano ulcerazioni intestinali.

Reni pallidi di volume normale; qualche nodulo sotto capsulare. Periepate cosparso di numerosi tubercoli. Incipiente degenerazione grassa del parenchima epatico.

Numerose e fitte aderenze intorno all'utero che si presenta deviato a sinistra. Le trombe faloppiane nel loro terzo esterno sono enormemente turgide, ripiene di sostanza caseosa. Nulla all'utero e genitali esterni.

Diagnosi anatomica. Atrofia congenita di alcune circonvoluzioni del lobo parietale di destra; focolaio meningo-encefalitico all'estremità superiore della zona rolandica di destra; tubercolosi polmonare ulcerosa e miliare cronica diffusa peritoneale e viscerale.

Porzione dei focolai encefalitici del I e II caso furono fissati in alcool e liquido di Muller. L'esame istologico e batterioscopico affatto identico in ambedue i casi diede il seguente risultato:

Nel tessuto cerebrale si trovano irregolarmente sparsi, specie in vicinanza dei vasi, numerosi focolai emorragici piccoli e grossi. Alcuni rappresentano ampi stravasi di sangue pel confluire di vicine emorragie. Disseminati nel tessuto, piccoli gruppi di corpuscoli sanguigni. I globuli rossi conservano pressochè

inalterata la loro forma e struttura, sicchè si deduce trattarsi di un fatto recentissimo. Questi stravasi di sangue sono più fitti e numerosi nello strato sottocorticale e midollare, che in tutta vicinanza della corteccia; quivi è notevole un'intensa iperemia dei piccoli vasi che sono dilatati, turgidi di sangue; la loro parete è normale; talora l'endotelio è tumefatto. Il tessuto cerebrale limitrofo ai focolai emorragici, se si escludono gli effetti diretti della compressione meccanica, si presenta di struttura normale Solo qua e là esiste uno scarso accumulo di piccole cellule rotonde; gli spazi linfatici sono generalmente molto dilatati e vuoti. Esiste invece un'infiltrazione leucocitaria, sempre però poco pronunciata, negli spazi linfatici perivasali, che fanno direttamente parte del focolaio encefalitico; talora vi ha un accumulo di globuli rossi stravasati; talora la dilatazione del vaso sanguigno centrale è così grande da occupare tutto lo spazio linfatico circostante. In un numero esiguo di vasi riscontrasi l'esistenza di trombi, taluni rossi, altri ialini, occludenti completamente il lume vasale. Alcuni di essi sono circondati da abbondante stravaso sanguigno. Il metodo Weigert per la ricerca della fibrina mise in evidenza esili filamenti fibrinosi in alcuni di questi trombi e in qualche guaina linfatica avventiziale. Si può infine constatare la presenza di vasi dalla cui parete rotta fuoriescono abbondanti i globuli rossi sanguigni.

Le alterazioni essenziali e tipiche consistevano adunque in un'intensa iperemia e numerosi focolai emorragici recentissimi, senza che il processo flogistico vi avesse una notevole rappresentanza. Il carattere infiammatorio spicca invece nella pia meninge, associato a quello emorragico; poco evidente nella pia che riveste la faccia esterna delle circonvoluzioni, si svolge rigoglioso nella porzione fra queste interposta, ossia nella pia meninge dei solchi. Notevolissimo quivi è l'aumento di spessore della pia; i vasi sanguigni sono fortemente dilatati; alcuni presentano pareti infiltrate, altri sono perfettamente occlusi da trombi rossi; numerose esistono le emorragie, di varia estensione, diffuse nel tessuto piale, ove accanto a scarsi filamenti di fibrina, esiste un forte accumulo di piccole cellule rotonde.

Il maggior interesse del reperto istologico è rappresentato dalle ricerche batterioscopiche. Mediante liquido di Ziehl e successivo trattamento con liquido di Gabbet, potei mettere in evidenza numerosissimi bacilli tubercolari, mentre la ricerca di altri microrganismi con metodi non specifici mi riuscì affatto negativa.

I bacilli di Koch sono prevalentemente disposti nella pia meninge, ma solo in date porzioni di essa, qua e là disseminati, ora in scarso numero, ora in piccoli gruppi. In alcuni punti, specie alla periferia dei vasi. essi costituiscono dei veri fitti accumuli, sino a sembrare un deposito di cultura pura tubercolare. Tali bacilli si trovano frammezzo alle cellule rotonde, ma in nessun sito mi venne dato di riscontrare l'esistenza di un tubercolo o di una cellula gigante. Tubercoli e cellule giganti mancano anche nel tessuto cerebrale, ove pure sono irregolarmente disseminati, specie lungo le guaine linfatiche e sempre in numero esiguo, i bacilli di Koch. Tale il reperto anatomo istologico; quale l'interpretazione?

Evidentemente si tratta di un fatto tubercolare propagatosi a distanza da qualcuno dei numerosi focolai di tubercolosi disseminati nei diversi visceri. Il virus, trasportato embolicamente attraverso le arterie meningee pervenne a qualche loro ramo terminale, e determinò nel corrispondente distretto vasale, per la localizzazione del bacillo di Koch, un processo flogistico acuto; quivi manca la formazione di tubercoli, la presenza di cellule giganti, ma vi spicca un carattere infiammatorio emorragico. Le alterazioni della pia meninge sarebbero quindi primitive, acutissime.

Esse determinano poi, colle lesioni vasali, colle trombosi, gravi disturbi ed emorragie, parte nel tessuto stesso, ed essenzialmente nella polpa cerebrale. Così ci spieghiamo la profonda differenza che esiste fra il processo flogistico delle meningi e quello cerebrale, ove i bacilli tubercolari sarebbero stati successivamente trasportati. La lesione si può adunque definire sotto il nome di *meningo-encefalite acuta emorragica, d'origine tubercolare.*

Ho creduto opportuno riferire i due casi, sia perchè non li credo frequenti, sia perchè rappresentano un modo speciale per nulla comune, di comportarsi del bacillo di Koch. Un tubercoloso può pertanto essere colpito da un'encefalite emorragica in virtù del processo stesso che ha in corso, cioè del processo tubercolare. Il bacillo di Koch in tali casi si localizza prevalentemente nella pia meninge dei solchi, vi determina un processo flogistico emorragico acuto, e induce tali alterazioni vasali che agiscono determinando un'encefalite emorragica.

Quale sia l'influenza di questo nuovo processo, sovrappostosi ai già tanti esistenti, per la determinazione dell'esito finale, è alquanto difficile il definire.

Dai due casi da me studiati, nei quali la lesione si presentava affatto recente, si potrebbe dedurre che la meningo-encefalite fu probabilmente una delle cause principali che determinò la morte; ad ogni modo è certo che per la sintomatologia clinica essa ha un'importanza assai notevole.

II.

OSPEDALE DI S. SPIRITO IN ROMA – SEZIONE ALESSANDRINA
diretta dal prof. A. BIGNAMI

Intorno all'azione della chinina sui parassiti della malaria

per il dott. ACHILLE CAPOGROSSI, assistente.

(*Continuazione e fine; vedi fasc. 12*).

Da quanto sin qui ho esposto si vede che, se esiste talora intorno all'azione della chinina sui parassiti malarici divergenza di opinioni fra gli autori che si sono occupati dell'argomento prima di Lomonaco e Panichi, un notevole cambiamento di vedute è portato dagli studi di questi due ultimi osservatori.

Per essi alcune cose già note sono confermate, ad esempio la maggiore resistenza e virulenza delle febbri d'estate di fronte alla comune terzana e quartana e tra queste la maggiore resistenza della quartana, il precetto clinico di dare il rimedio prima della febbre. Ma il modo di agire della chinina è spiegato molto diversamente da quanto si è creduto sinora. Per le febbri di primavera i risultati ottenuti non confermano quelli di Golgi (l. c.) che l'azione più efficace della chinina circolante nel momento dell'accesso sia dovuta al fatto che questo alcaloide agisce a preferenza sulle forme giovani immediatamente derivanti dal processo di segmentazione, perchè invece dipenderebbe da che i parassiti sono meno virulenti durante la febbre.

Similmente l'osservazione che la chinina a dosi terapeutiche non ha nessuna influenza sulle forme di terzana estiva apigmentate non si concilia con ciò che Baccelli (l. c.) e Marchiafava e Bignami (l. c.) hanno concluso dalle loro indagini.

Baccelli appunto ha veduto che la chinina fa scomparire dal sangue i giovani parassiti e, data nel declinare di un accesso o ad accesso estinto, previene l'accesso successivo, o del tutto, o riducendolo molto di intensità.

È da notare ancora che, valutando col nuovo metodo la resistenza delle forme parasitarie alla chinina, Lomonaco e Panichi hanno messo in diretto rapporto questa resistenza con la virulenza dei parassiti. Ciò non si accorderebbe con quello che può osservarsi talora sui malati e che Marchiafava e Bignami ancora hanno rilevato, che cioè « vi sono casi di media gravezza o anche non gravi, che sono per lo meno tanto resistenti alla azione del rimedio, quanto i casi gravi. »

La chinina inoltre, come è noto, può guarire quelle perniciose nelle quali non vi è febbre e quindi con essa mancherebbe anche l'azione efficace delle sostanze antiparassitarie, se è vero, come gli AA. sostengono, che « l'azione benefica che la chinina esercita nel decorso delle infezioni estivo-autunnali è intimamente legata all'abbassarsi della resistenza che i parassiti estivi della 2ª fase di sviluppo presentano durante l'accesso febbrile ».

E quando si ha l'esito letale nelle perniciose, nelle quali è stato inutilmente somministrato lo specifico, ciò non starebbe sempre ad indicare che l'azione di questo è venuta meno, mancandogli l'aiuto delle sostanze antiparassitarie, poichè la morte per malaria può avvenire anche quando non si trovano più parassiti nel sangue o quando ne persistono pochissimi.

Per queste considerazioni e per altre che avremo agio di fare in seguito, tenendo anche conto del fatto che le indagini in vitro del La-

veran, di Rosin (l. c.) e di Lomonaco e Panichi non sono concordi nei risultati, sorge il dubbio se l'azione della chinina sui parassiti nei preparati sia la stessa che nel sangue circolante.

Il sangue, uscito dai vasi, si modifica profondamente, e tanto più devè essere modificato il mezzo in cui viene a trovarsi il globulo parassitifero nel preparato, perchè unitamente alla chinina si aggiunge sempre una grande quantità di acqua distillata la quale è un veleno del protoplasma in genere, ed ha un'azione notevole sui parasiti malarici in ispecie (19). Laveran (l. c.) ha sperimentato con soluzioni acquose di sali di chinina; Rosin, che ha sperimentato anche sul bleu di metilene (trovandolo più attivo della chinina), mentre dice di aver fatto le soluzioni di bleu nella fisiologica, non fa parola di ciò per la chinina, il che lascia dubitare che abbia adoperato soluzioni acquose semplici.

Più giustamente dapprima Lomonaco e Panichi avevano sperimentato anche con soluzioni di chinina fatte nella isotonica e isoviscosa. Ma con queste essi non hanno visto fuoriuscire il parassita. Hanno ottenuto invece questo risultato, come abbiamo veduto, per soluzioni di chinina con aggiunta di goccie di cloruro sodico al 0. 90 °/₀. Questi liquidi, giusta le loro osservazioni non decolorano i globuli rossi, ma decolorano però il globulo parassitifero. Sembra quindi che anche in queste ricerche non sia del tutto esclusa l'azione dissolvente dei liquidi adoperati sui globuli.

È da aggiungere inoltre che la fuoriuscita dei parassiti dai corpuscoli rossi era stata qualche volta veduta anche da altri osservatori senza porre alcun liquido accanto al vetrino (Antolisei, Rosin, l. c.).

E Bastianelli e Bignami (20) hanno osservato pure avvenire spontaneamente il fenomeno nella terzana primaverile, quando il globulo si decolora senza che ne rimanga traccia, mentre il parassita diviene libero nel plasma e si frammenta in sferule disuguali pigmentate.

*
* *

Ho creduto pertanto non inutile studiare nuovamente la questione, ripetendo le interessanti ricerche di Lomonaco e Panichi ed instituendone altre che in proposito mi è sembrato necessario di fare. I risultati sono riportati più avanti e si riferiscono ad una serie di osservazioni fatte nel corso di sei mesi, dal marzo al settembre 1901, nella sezione Alessandrina dell'Ospedale di S. Spirito diretta dal prof. A. Bignami. Le osservazioni sono state fatte tutte su malati di quartana e di terzana comune ed estiva non chinizzati, attenendomi strettamente alla tecnica brevemente descritta da Lomonaco e Panichi, aggiungendo cioè sull'orlo dei preparati di sangue a fresco una piccola goccia (possibilmente eguale a quella del sangue impiegato a fare il preparato) di liquidi diversi secondo i casi:

soluzione al 0.90 °/₀ di cloruro sodico semplice o chinizzata, acqua distillata, sali di chinina sciolti nell'acqua distillata, con o senza aggiunta di goccie della soluzione isotonica suddetta. Un'altra serie di indagini è stata fatta unendo direttamente sul coprioggetti la goccia di sangue malarico ad una goccia presso a poco uguale di una soluzione (nella isotonica) di un sale di chinina che vi era già stata depositata; o pure facendo aderire il sangue in un punto del vetrino sul quale era stata lasciata essiccare una piccola goccia di una soluzione allungatissima di un sale di chinina nella sola acqua distillata; e procedendo poi allo schiacciamento sui portaoggetti. I risultati avuti nell'ultimo modo descritto sono, nelle tabelle riportate più avanti, riuniti nelle *esperienze con vetrini chinizzati.* Il sale di chinina adoperato in tutte le ricerche è il bisolfato Merck (Darmstadt), ma ho veduto che anche sali solubili di altre fabbriche dànno risultati identici.

Quando si aggiunge una piccola goccia di liquido a lato di un preparato di sangue a fresco si formano, come è noto, delle correnti che sono taluna volta moderate, tal'altra così forti che è necessario ricominciare l'esperienza perchè il globulo fissato si perde di vista. Se il sangue è ricchissimo di parassiti, si può talora imbattersi in un altro globulo parassitifero. In generale se, dopo fatto il preparato, si deve attendere qualche minuto prima di depositare la goccia in modo che il sangue si dissecca un poco sugli orli del vetrino, la penetrazione del liquido è più lenta, ma può non avvenire affatto anche se si cerchi di favorirla con un pezzetto di carta bibula messo al lato opposto. Del resto non vi è una regola, perchè il liquido può entrare impetuosamente anche in preparati fatti da un certo tempo, mentre la penetrazione può essere difficile o nulla in preparati più recenti. Si osserva inoltre che in uno stesso preparato la penetrazione non è uniforme in tutti i punti. *Vi sono talvolta dei campi di osservazione in cui, per quanto si attenda, il liquido non penetra mai bene in modo che se ne possano vedere evidentemente gli effetti.* Ciò può accadere in campi dove gli eritrociti sono numerosi e forse può dipendere dalla coagulazione di molto plasma attorno ad essi, o dal disseccamento, se si è vicini all'orlo del coprioggetti.

L'emazia parassitifera spesso, come hanno osservato Rosin e Lomonaco e Panichi, si sposta meno delle altre alle correnti che si formano nei preparati (a meno che non siano fortissime) e rimane fissa nel campo, talora aderente nel punto in cui trovasi il parassita. È da notare però che ciò avviene solo per i parassiti della comune terzana e della quartana di una certa grandezza ($^1/_3$–$^3/_4$ circa) e per le forme di sporulazione, e non sempre: i globuli contenenti parassiti estivi delle prime due fasi sono trascinati in generale presso a poco come i normali.

I corpuscoli rossi, com'è noto, risentono molto l'azione dei liquidi coi quali vengono a contatto: « Le loro proprietà osmotiche sembrano indipendenti dalla loro vitalità, ed essi si comportano come se fossero semplici cellule inorganiche artificiali di Traube, costituite da membrane semipermeabili » (21). Quando per azione dell'acqua perdono l'emoglobina e si rigonfiano (grazie a queste loro proprietà osmotiche), il loro spessore aumenta, il diametro trasversale diminuisce e vanno assumendo una forma sferica (22). Ho veduto che i globuli contenenti parassiti delle febbri di primavera si scolorano a contatto di soluzioni ipotoniche prima dei normali, mentre quelli contenenti parasiti estivi si comportano spesso come gli eritrociti normali più resistenti. *Gli effetti in ogni modo sui globuli e sui parassiti variano a seconda della più o meno completa e rapida penetrazione del liquido nel campo di osservazione.* Infatti in uno stesso preparato, adoperando una soluzione ipotonica, si possono vedere in alcuni punti globuli abbastanza bene conservati e colorati, in altri globuli scolorati solo in parte, in altri infine delle perfette *ombre*. La goccia aggiunta diluisce il poco sangue che è rimasto schiacciato sotto il vetrino in una proporzione che non può essere precisata con esattezza, e in modo variabile a seconda dei punti che si osservano (*).

Quando la penetrazione avviene bene e si stabilisce una discreta corrente tutte le soluzioni da me adoperate scolorano più o meno (ad eccezione di quelle fatte nella isotonica) a seconda del grado di ipotonia, i globuli rossi, e su quello parassitifero l'azione dissolvente è di solito più rapida ed intensa. Ho veduto che agiscono decolorando, oltre il globulo parassitifero, anche i globuli rossi normali le soluzioni di chinina da 1: 1000 a 1: 30,000 con aggiunta di piccole quantità di soluzioni al 0. 90 °/₀ di cloruro sodico, e ciò non si accorderebbe con quello che hanno veduto Lomonaco e Panichi. Essi non dànno la proporzione precisa della mescolanza: ma, tentando gradualmente varie soluzioni, ho potuto vedere che anche se si aggiunge il 10 per cento e talora anche il 20 per cento della soluzione di cloruro sodico a quelle adoperate di bisolfato di chinina, i globuli normali si decolorano più o meno completamente nei punti in cui la penetrazione è avvenuta bene. Nei punti in cui il liquido si è diffuso più scarsamente, i globuli normali ne risentono molto meno l'azione, ma quello parassitifero, essendo meno resistente, può decolorarsi lo stesso.

(*) Lomonaco e Panichi pongono varie volte in rapporto la diluizione della chinina nel preparato con quella che si può avere nel sangue. Se si aggiunge alla surriferita causa di errore la difficoltà di poter precisare quale sia la quantità di alcaloide che ad un dato momento si trova in circolo dopo l'amministrazione per bocca (v. più avanti pag. 611), e la cifra sempre approssimativa del volume totale del sangue circolante, un rapporto numerico esatto fra la quantità di chinina adoperata in vitro e quella ingerita ad uso terapeutico, apparisce impossibile.

Quindi, a seconda del punto che si osserva, nello stesso preparato si può vedere l'ombra di un globulo parassitifero in mezzo ad altre ombre di globuli non parassitiferi, o pure in mezzo a globuli poco o punto decolorati. In questo modo solamente potrebbesi spiegare il differente risultato avuto da me e dai due precedenti osservatori, e il fatto da essi una volta notato che in un malarico « si osservò costantemente che il liquido clorurato e chinizzato non promoveva l'emigrazione del parassita, mentre la *sola soluzione acquosa di chinina* era adatta non solo a produrre il fenomeno, ma lasciava colorati gli altri eritrociti ad eccezione di quello già parassitifero ». Probabilmente in questo caso (poichè le soluzioni di chinina adoperate decolorano i globuli rossi) il liquido nel campo osservato era penetrato al momento dell'osservazione in quantità sufficiente per decolorare il globulo parassitifero, ma era poco per decolorare quelli normali più resistenti.

Le soluzioni più forti di sali di chinina adoperate, in parte decolorano, in parte alterano grandemente le emazie. Il bisolfato di chinina all'1 per cento ad esempio (osservando il preparato non molto tempo dopo che è stata aggiunta la goccia) si può comportare come una soluzione ipotonica pei globuli vicini al punto di penetrazione, che diventano ombre. Poco più lontano invece i globuli sono meno decolorati, più lontano ancora si mostrano in generale non decolorati, ma variamente alterati e spesso come aventi fessure; al punto opposto del preparato sono pressochè normali.

Nei globuli parassitiferi trattati con le soluzioni dissolventi (che sopra ho nominato e che sono indicate nelle tavole) si può vedere la *fuoriuscita dei parassiti*. In quelli di media grandezza forniti di pseudopodi della terzana comune e della quartana, quando il fenomeno si produce si vede che in un primo tempo i movimenti ameboidi e del pigmento sono più vivaci, in seguito il parassita perde i pseudopodi diventando tozzo ed impiccolito. Ad un dato momento, nell'istante in cui il globulo parassitifero impallidisce e diventa ombra, il parassita, che è come ricacciato verso un punto della periferia, esce allungandosi e scivolando fuori del globulo. Talvolta la fuoriuscita, specie per i parassiti piccoli, ha luogo ad un tratto e allora è impossibile seguirne le fasi. Le forme ameboidi più grosse possono qualche rara volta nell'uscire frammentarsi in due parti, delle quali una può rimanere dentro il globulo.

Il parassita divenuto libero soggiace ad alterazioni consistenti in un rapido rigonfiamento che lo fa apparire in proiezione perfettamente rotondo, il pigmento si raccoglie alla periferia ed è animato da un vivo movimento oscillatorio: a poco a poco nel corpo parassitario si forma un vacuolo e dentro al vacuolo si riesce a vedere spesso un corpicciuolo jalino. Le forme parassitarie che hanno consumato quasi l'intiera sostanza

globulare escono più di rado; talora se ne vede fuoriuscire solamente un parte che rimane aderente al resto del corpo parassitario come un'appendice. Le forme di media grandezza si vedono uscire più facilmente di tutte le altre, anche perchè si ha più spesso occasione di osservarle, essendo le emazie che le contengono trascinate meno dalle correnti nei preparati.

Quando i pseudopodi sono retratti ed il globulo incomincia ad impallidire e a rigonfiarsi, di solito la fuoriuscita avviene. *Questo fenomeno apparisce sempre legato al decolorarsi del globulo parassitifero.* Ciò non vuol dire che tutte le volte che il globulo si decolora, il parassita contenutovi debba uscire. Talora alcune forme escono, mentre nello stesso preparato altre di uguale grado di sviluppo rimangono dentro lo stroma globulare appena visibile, rigonfiandovisi e subendo presso a poco le stesse alterazioni a cui vanno incontro i parassiti divenuti liberi.

Pei parassiti estivi si vede ugualmente che la fuoriuscita è legata al decolorarsi del corpuscolo ospite. Ma il fenomeno avviene in generale con rapidità e non è possibile seguire le modificazioni che nel momento presentano quelli giovanissimi. Questi per lo più appena usciti si perdono di vista essendo trascinati dalle correnti che si sono formate. Talvolta quando il globulo è diventato ombra non si vede più l'ameba, senza averne potuto sorprendere l'uscita. Qualche altra volta si possono vedere parassiti giovanissimi rimasti dentro le ombre come piccole sferule splendenti. I parassiti pigmentati della seconda fase di sviluppo escono forse un poco meno rapidamente: anche essi quando il globulo si rigonfia e si decolora. Usciti divengono sferici con i granulini di pigmento mobilissimi raccolti in un punto della periferia. Questo stesso aspetto possono avere quando rimangono dentro le ombre.

Espongo ora dettagliatamente i risultati più importanti di moltissime osservazioni ripetute e controllate. Quelle che si riferiscono alla quartana sono molto meno numerose delle altre, essendo stati pochissimi i malati quartanari presentatisi a tutt'oggi (10 settembre) all'ospedale di S. Spirito.

Nelle tavole per brevità è scritto *soluzione di chinina*, invece di solozione di bisolfato di chinina Merck in acqua distillata, e *soluzione isotonica*, invece di soluzione di cloruro sodico al 0. 90 per cento. Per *preparati di confronto* si intendono preparati fatti contemporaneamente col sangue dell'istesso individuo ed esaminati a breve distanza di tempo. La maggior parte delle osservazioni è stata fatta in preparati ricchi di parassiti. La piccola goccia di liquido impiegato è stata sempre aggiunta come si è detto a lato del vetrino, meno nei casi nei quali si dice espressamente come si è proceduto.

QUARTANA.

I. Esperienze *con soluzione isotonica.*

I parassiti di qualsiasi grado di sviluppo appariscono generalmente poco modificati: il pigmento talora apparisce più mobile.

I globuli rossi in generale sono bene conservati, alcuni più colorati del normale e come impiccoliti.

II. Esperienze *con soluzioni di chinina.*

Per soluzioni da 1 : 1500 a 1 : 3000 si osserva frequentemente la fuoriuscita di parassiti di media grandezza.

Negli stessi preparati o in preparati di confronto si possono vedere talvolta forme dello stesso grado di sviluppo manifestamente contenute dentro ombre.

La fuoriuscita, quando ha luogo, si verifica nel modo descritto a pag. 17.

III. Esperienze *con acqua distillata.*

Come con le soluzioni di chinina si può avere ora sì ora no, anche nell'istesso preparato, la fuoriuscita di forme parassitarie di uguale o di diverso grado di sviluppo.

La fuoriuscita, seguìta nelle sue varie fasi, non avviene in modo diverso da quello descritto.

IV. Esperienze *con soluzioni di chinina con aggiunta di soluzione isotonica.*

(La percentuale dopo il segno + indica la quantità di soluzione isotonica aggiunta).

Si osserva la fuoriuscita di un parassita grande $^1/_3$ del globulo con una soluzione 1 : 2000 + 1 $^0/_0$ e in un preparato di confronto con l'1 : 20000 + 1 $^0/_0$.

Fuoriuscita di un parassita grande $^2/_3$ circa con una soluzione 1 : 5000, con aggiunta di poche goccie della soluzione isotonica, e in preparati di confronto anche con una soluzione al 0. 30 $^0/_0$ di cloruro di sodio o con acqua distillata.

In tutti questi preparati si possono vedere forme di uguale grado di sviluppo rimaste contenute nelle ombre.

La fuoriuscita è sempre accompagnata dal decolorarsi del globulo e avviene nel modo solito.

V. Esperienze *con soluzioni di chinina nella isotonica.*

Per soluzioni di 1 : 1500 i parassiti generalmente diventano immobili e non fuoriescono.

VI. Esperienze *con vetrini chinizzati.*

(Titolo delle soluzioni di chinina essiccate sul vetrino = 1 : 1500).

Le forme parassitarie diventano rotonde e immobili. Alcune si vedono contenute entro globuli rossi raggrinzati, altre dentro globuli decolorati. Si osservano pure forme libere rotonde ed immobili.

TERZANA COMUNE.

I. Esperienze *con soluzione isotonica.*

(Si aggiunge una goccia del liquido a lato del vetrino, o pure si unisce direttamente sul coprioggetti ad una goccia di sangue).

Le forme parassitarie endoglobulari di media grandezza seguitano ad emettere pseudopodi. Da principio si ha spesso aumento dei movimenti ameboidi e del pigmento.

I globuli sono in gran parte ben conservati, in parte (specialmente quando la goccia si aggiunge a lato del vetrino), alterati in modo variabile.

Dopo un certo tempo i parassiti contenuti nei globuli possono diventare immobili.

II. Esperienze *con soluzioni di chinina.*

Per soluzioni 1 : 1500 e 1 : 2000 si osserva spesso la fuoriuscita dai globuli dei parassiti di media grandezza ($^1/_3$ e $^1/_2$ circa) in malati diversi.

Si può avere la fuoriuscita di una forma di un dato grado di sviluppo con una soluzione 1 : 500, e in preparati di confronto anche con una soluzione 1 : 10,000, o con acqua distillata.

Si può avere (più di rado) la fuoriuscita di una forma di media grandezza con una soluzione 1 : 200, e in preparati di confronto con acqua distillata.

Quando il fenomeno si produce, avviene nel modo descritto e il globulo parassitifero si decolora.

III. ESPERIENZE *con acqua distillata.*

Si può avere la fuoriuscita nel modo solito (decolorazione del globulo ospite) dei parassiti in vario grado di sviluppo e frequentemente di quelli di media grandezza.

Forme di uguale grado di sviluppo possono in preparati di confronto ora uscire, ora rigonfiarsi dentro il globulo. Questo differente risultato si può vedere qualche volta anche in punti diversi dello stesso preparato.

Le forme molto grandi escono, a parità di condizioni, più di rado.

Dalle forme libere o divenute tali si può vedere il pigmento mobilissimo uscire fuori dal corpo del parasita.

Nelle forme di sporulazione le singole spore tendono a farsi meno distinte, e la massa a diventare sferica e omogenea.

Il pigmento di solito si scinde in più massette o cambia posto. Alcune spore più periferiche possono dividersi dalla massa principale rigonfiandosi talora moltissimo.

IV. ESPERIENZE *con soluzioni di chinina con aggiunta di soluzione isotonica.*

(La percentuale dopo il segno + indica la quantità di soluzione isotonica aggiunta).

Con soluzioni di chinina 1 : 2500 + 0. 50, 1, 2, 5 °/₀ si ha di frequente la fuoriuscita di parassiti di media grandezza.

Si può avere in un preparato la fuoriuscita di una forma di media grandezza ($^2/_6$ circa del globulo rosso) con 1 : 1000 + 1 °/₀, e l'istesso risultato si può avere su forme di grandezza eguale in preparati di confronto con 1 : 1000 + 10 °/₀; 1 : 10,000 + 1 °/₀; 1 : 10,000 + 10 °/₀; 1 : 30,000 + 1 °/₀; 1 : 30,000 + 10 °/₀; cloruro sodico 0. 45 °/₀.

Coll'istessa soluzione con cui si ha la fuoriuscita di una data forma, si possono vedere anche fuoriuscire nell'istesso preparato molto ricco di parassiti, o in preparati di controllo forme in diverso grado di sviluppo.

Coll'istessa soluzione si può avere, in punti diversi dello stesso preparato (o in preparati di controllo), la fuoriuscita di forme di un dato grado di sviluppo, o pure il loro rigonfiamento dentro lo stroma globulare senza che avvenga la fuoriuscita.

Durante l'apiressia, o durante la febbre si può avere nell'istesso malato la fuoriuscita di forme dello stesso grado di sviluppo con soluzioni identiche ovvero può aversi durante l'apiressia la fuoriuscita con una data soluzione, e durante la febbre con una più concentrata o più diluita, purchè si abbia la decolorazione del globulo ospite.

In generale più è grande l'ipotonia delle soluzioni e più facilmente si osserva il fenomeno

A parità di condizioni le forme grandi escono più di rado, o possono uscire solo in parte.

Quando il fenomeno avviene non si presenta diverso dal solito: il globulo parassitifero si decolora sempre.

Sulle forme libere si hanno risultuti presso a poco identici a quelli ottenuti con l'acqua distillata. Sembra che per le soluzioni più concentrate il vacuolo di cui si parla sopra, si formi più tardi e più di rado.

Sulle forme di sporulazione pure i risultati sono simili a quelli prodotti dall'acqua, solo che per soluzioni più concentrate il rigonfiamento è meno evidente. Alcune spore possono rendersi libere.

V. ESPERIENZE *con soluzioni di chinina nella isotonica.*

(Si aggiunge la goccia al lato del vetrino, o pure si mescola direttamente ad una goccia di sangue prima di schiacciare il preparato).

Per soluzioni da 1 : 2000 a 1 : 10,000 le forme parassitarie non escono, ma ritraggono i pseudopodi diventando immobili, rotonde o rotondeggianti.

Il pigmento di solito si dispone alla periferia del parassita e talora è immobile, talora in movimento molecolare.

Il corpo parassitario spicca nel fondo del globulo e qualche volta assume una lieve tinta emoglobinica.

Il nucleo si fa spesso visibile.

L'azione sui globuli è uguale a quella descritta nell'esperienza I. Nei globuli molto raggrinzati e più colorati, le modificazioni del parassita sono male rilevabili.

Le forme libere sono spesso come impicciolite.

Le forme di sporulazione sono più opache e le spore appariscono meno visibili.

VI. Esperienza *con vetrini chinizzati.*

(Le cifre indicano il titolo della soluzione lasciata essiccare sul vetrino). Da 1 : 1500 a 1 : 10,000.

Una parte dei cristalli rimane spesso indisciolta. I globuli rossi sono tanto più alterati quanto più forte è la concentrazione e le alterazioni non sono costanti. Alcuni sono bene conservati. In generale si presentano più scuri del normale e come solcati da fessure. Qualche volta sono raggrinzati e raramente scolorati.

I parassiti non fuoriescono e si presentano immobili, rotondi, col pigmento alla periferia o pure sparso pel corpo parassitario che è impiccolito e risalta di più sul fondo del globulo. Qualche volta il parassita prende un colorito emoglobinico in modo che non si distingue da discoplasma del globulo ospite se non per la presenza del pigmento.

Le forme libere sono impiccolite come contratte col pigmento immobile o in vivo movimento browniano.

Le forme di sporulazione sono pochissimo modificate. In qualche caso le spore sono meno bene distinte.

TERZANA ESTIVO-AUTUNNALE.

I. Esperienze *con soluzione isotonica.*

Si osservano le solite già descritte alterazioni di una parte dei globuli rossi.

Non si nota alcun apparente cambiamento nelle forme della prima e della seconda fase di sviluppo.

II. Esperienze *con soluzioni di chinina.*

Si può determinare la fuoriuscita di forme giovanissime con soluzione 1 : 200.

In preparati di confronto si può ottenere lo stesso risultato con soluzioni molto più allungate (1 : 2000, 1 : 10,000, ecc.) o con acqua distillata.

Anche le forme pigmentate della 2ª fase possono uscire con soluzioni 1 : 200 e in preparati di confronto con acqua distillata o con soluzioni di chinina più allungate e clorurate (v. più sotto Esperienza IV).

I preparati nei quali si fanno queste osservazioni sono ricchissimi di parassiti in modo che può vedersi in punti diversi dello stesso preparato che alcuni parassiti fuoriescono, altri rimangono dentro globuli non ben decolorati o dentro ombre e non fuoriescono da queste per quanto si prolunghi l'osservazione.

La fuoriuscita avviene ad un tratto specie per le forme apigmentate, ed è come al solito accompagnata da decolorazione completa del globulo.

A parità di condizioni, con soluzioni molto concentrate (ma sempre decoloranti i globuli rossi) la fuoriuscita si ha più difficilmente, e quando si ha può essere riprodotta in un preparato di confronto con una soluzione molto diluita o semplicemente clorurata o con acqua.

Non risulta esistere relazione fra la concentrazione delle soluzioni determinanti il fenomeno e la temperatura del malato al momento dell'osservazione.

III. Esperienze *con acqua distillata.*

Si ha la fuoriuscita delle forme della 1ª e 2ª fase di sviluppo (con decolorazione completa dei globuli parassitiferi) ora sì ora no in vari punti di preparati molto ricchi di parassiti.

Il fenomeno nelle sue fasi non è diverso da quello che si ottiene con le soluzioni di chinina clorurate o no.

IV. ESPERIENZE *con soluzioni di chinina clorurate.*

(La percentuale dopo il segno + indica la quantità di soluzione isotonica aggiunta).

Con soluzioni di varia concentrazione da 1 : 2000 a 1 : 30,000 variamente clorurate (da 1 a 10 °/₀) si può avere la fuoriuscita dei parassiti delle due fasi, sia durante l'apiressia, sia durante la febbre, in preparati fatti dall'istesso malato.

Anche qui la fuoriuscita non è costante per le stesse forme in preparati di confronto o nello stesso preparato, e nei casi in cui si ottiene si presenta nel modo solito.

V. ESPERIENZE *con soluzioni di chinina nella isotonica.*

Si aggiunge una goccia a lato del vetrino, o pure si mescola direttamente, ecc.

Si notano le solite alterazioni di una parte dei globuli rossi. I parassiti non fuoriescono.

Per soluzioni 1 : 200, 1 : 2000, 1 : 4000 i loro movimenti, dopo un breve periodo in cui sembrano aumentati, si arrestano. Le forme discoidi prevalgono sulle anulari e il corpo parassitario apparisce più opaco, e impiccolito (specialmente per le soluzioni più forti).

Alcune volte i parassiti acquistano una tinta emoglobinica. Se vi è pigmento è immobile o pure in movimento molecolare.

VI. ESPERIENZE *con vetrini chinizzati.*

(Le cifre indicano il titolo delle soluzioni lasciate essiccare sul vetrino). Vetrini 1 : 2000, 1 : 4000.

Si osservano le alterazioni già descritte dei globuli rossi. I parassiti sono immobili e per lo più discoidi, talora come in via di uscire dal globulo rosso. (Quest'ultima particolarità si può vedere anche in preparati di controllo fatti con vetrini semplici).

I parassiti appariscono in generale più piccoli e più opachi talora tinti di emoglobina (specie nei globuli più raggrinzati e divenuti di colore più carico) e col pigmento immobile o in movimento molecolare.

Le forme di sporulazione sono poco o punto modificate.

Dai risultati esposti può intanto dedursi che le soluzioni di chinina, clorurate o no, capaci di rigonfiare e decolorare i globuli rossi possono, *come le soluzioni ipotoniche di cloruro sodico e l'acqua distillata*, produrre l'uscita dell'emosporidio dal globulo.

Si potrebbe pensare che l'acqua distillata o alcune soluzioni saline, essendo un veleno del protoplasma parassitario come è la chinina (23), possano determinare la fuoriuscita dei parassiti in quanto li uccidono, come potrebbe fare appunto l'alcaloide. E quindi non dovrebbe recare meraviglia se i risultati in vitro delle soluzioni di chinina e dell'acqua distillata sono simili fra loro.

Ma se la chinina viene aggiunta sciogliendola direttamente nel plasma (vetrini chinizzati) o in soluzione isotonica, la fuoriuscita di regola più non ha luogo.

Bisogna poi fare una distinzione tra la fuoriuscita dei parassiti e la loro morte. È certo intanto che i parassiti possono essere permanentemente contratti da soluzioni concentrate di chinina, come hanno veduto Lomonaco e Panichi, e non abbandonare il globulo rosso; o pure possono essere grandemente alterati come si vede nei vetrini chinizzati, e tuttavia rimanere dentro il globulo. È quindi presumibile che la loro morte possa avvenire in vitro senza che fuoriescano dalle emazie e che i due fatti siano fra loro indipendenti.

Inoltre, se si ammette che l'acqua distillata determini la fuoriuscita degli emosporidî in quanto, come la chinina, li uccide, il fenomeno si dovrebbe avere tutte le volte che per l'aggiunta di tal liquido si ha la morte del parassita. Invece anche quando l'emosporidio è evidentemente rigonfiato e vacuolizzato per azione dell'acqua, può rimanere dentro lo stroma globulare.

Vi deve essere quindi, come per la chinina, un altro elemento che produce il fenomeno della emigrazione dei parassiti nei preparati.

Altre conclusioni si possono trarre dalle indagini fatte.

Il titolo delle soluzioni di chinina, clorurate o no, per ottenere la fuoriuscita dei parassiti è indifferente (tanto per la chinina che per il cloruro sodico disciolto) entro certi limiti, purchè nel campo osservato esse possano produrre la decolorazione del globulo parassitifero.

Non si è trovato un rapporto tra la grandezza delle forme parassitarie e la concentrazione della chinina nelle soluzioni con le quali si ottiene l'emigrazione dei parassiti, e tra questa concentrazione e la temperatura del malato al momento dell'osservazione.

Con le soluzioni più concentrate, ma sempre ipotoniche, la fuoriuscita sembra si abbia in generale più raramente, e quando si ha, può essere riprodotta con soluzioni più diluite o con acqua distillata. A parità di condizioni le forme molto grandi escono più di rado.

Adoperando liquidi ipotonici le forme libere o di sporulazione si mostrano molto alterate; poco o quasi nulla negli altri casi.

Mentre la decolorazione completa del globulo parassitifero è condizione *necessaria* all'uscita dell'emosporidio (non osservandosi mai il fenomeno senza che il globulo si decolori), non è tuttavia sempre *sufficiente*, potendosi il parassita rigonfiare dentro l'ombra dell'eritrocito che lo conteneva.

Il diverso risultato è indipendente dalla qualità dei liquidi adoperati (e rispettivamente dalla soluzione di chinina che si adopera), perchè si può avere nei preparati di confronto e in punti diversi dello stesso preparato la fuoriuscita o il rigonfiarsi dentro le ombre di forme ugualmente sviluppate. Quindi, oltre la decolorazione dei globuli, bisogna ammettere un altro coefficiente della fuoriuscita dei parassiti.

Su quest'ultimo punto dovremo in seguito ritornare.

Tenendo conto per ora soltanto dei risultati più salienti, si può dedurre da essi che la presenza della chinina nelle soluzioni aggiunte ai preparati di sangue malarico non risulta essere in relazione colla fuoriuscita degli emosporidî dai globuli rossi, potendosi ottenere questo fenomeno nelle stesse condizioni di esperienza per soluzioni di alcaloide molto diverse fra loro o con altri liquidi, e, anche con questi svariatis-

simi mezzi non essendo un risultato costante nelle identiche condizioni di osservazione, ma dipendente da altri fatti, e in primo luogo dalla decolorazione e dal rigonfiamento del globulo ospite. Aggiungendo la chinina al sangue malarico in modo che la decolorazione e il rigonfiamento dell'eritrocito parassitifero più non avvenga (soluzioni di chinina nella isotonica e vetrini chinizzati), di regola non si verifica più neanche l'emigrazione del parassita.

*
* *

Si potrebbe tuttavia pensare che se la chinina in vitro non determina la fuoriuscita dei parassiti dai globuli, potesse invece produrla in circolo.

Marchiafava e Bignami (l. c. a nota 17) ammettono appunto che i giovani parassiti delle febbri estivo autunnali possano in alcuni casi, per azione della chinina, abbandonare il globulo rosso e che, quando questo non sia molto alterato (essendo la forma che vi era contenuta ancora poco sviluppata), possa sopravvivere. Così si potrebbero spiegare casi di perniciosa in pazienti resi fortemente anemici da attacchi di malaria nei quali l'amministrazione della chinina produsse la scomparsa dei parassiti, senza che per questo aumentasse lo stato anemico.

Che ciò possa avvenire per le forme estive giovanissime che hanno invaso solo una piccola parte del globulo, si può comprendere facilmente. Il piccolo parassita ucciso dalla chinina e vicino alla periferia del globulo può uscire dallo stroma lasciando, per così dire, la presa. Ad ogni modo l'abbandono del globulo non sta ad indicare neanche in questo caso l'azione caratteristica dell'alcaloide, perchè altre forme uguali rimangono unite alla sostanza dei globuli, e non è paragonabile ai risultati che si ottengono in vitro con le soluzioni di chinina perchè queste, come abbiamo veduto, scolorano e rigonfiano innanzi tutto il globulo parassitifero, e solo in conseguenza di tale alterazione, il parassita può uscire.

Per i parassiti più sviluppati delle forme estive e per quelli delle febbri di primavera non si può dire dall'osservazione dei preparati che essi divengano liberi nel plasma dopo l'amministrazione della chinina. E gli autori che si sono occupati dell'argomento si diffondono nella esposizione delle alterazioni strutturali degli ematozoi, ma nessuno descrive un aumento delle forme libere. I parassiti uccisi dalla chinina possono essere inglobati insieme al globulo profondamente alterato, che li contiene, dai fagociti.

Pertanto non vi sono sinora prove per ammettere che il modo caratteristico e costante di agire della chinina in circolo si manifesti con la fuoriuscita dell'emosporidio del globolo rosso. Esistono invece, come abbiamo veduto, numerose ricerche le quali provano che la chinina agisce direttamente sul corpo parassitario inducendovi delle modificazioni talora

visibili nei preparati a fresco o anche, secondo alcuni autori, in quelli colorati. Se si confrontano (vedi addietro) i risultati descritti da Golgi e da Marchiafava e Bignami sui preparati a fresco, si vede come i parassiti, che hanno subìta l'azione della chinina, siano stati descritti da questi osservatori in modo non discorde sui punti principali e non molto diverso da quello che io ho veduto in vitro con le soluzioni di chinina nella fisiologica e coi vetrini chinizzati.

L'immobilità degli emosporidî, che hanno subìto l'azione dello specifico, è un carattere costantemente osservato e facile a rilevarsi anche nelle forme piccole. Le altre descritte modificazioni si osservano bene nelle forme in via di sviluppo e specie nelle primaverili. Le giovani forme estive a fresco non si presentano per la chinina (tranne la mobilità) punto alterate.

I risultati ottenuti coi metodi di colorazione (ematossilina, metodo di Romanowsky) da Romanowsky stesso, da Mannaberg e da Ziemann sui parassiti della comune terzana e della quartana sono, come si è veduto, discordi e ciò forse può dipendere in parte dalle difficoltà che si incontrano per avere una buona colorazione, in parte anche dalla discussa interpretazione delle parti colorabili del parassita. In parte inoltre si può affermare che sono state descritte come dovute alla chinina alcune modificazioni di struttura, osservabili nei preparati colorati, che si possono riscontrare anche in sangue malarico non chinizzato. Romanowsky (l. c.) parla di disfacimento del nucleo, Mannaberg (l. c.) della scomparsa o disfacimento del corpicciuolo di cromatina che egli chiama nucleolo, Ziemann (l. c.) invece ritiene che il protoplasma sia il primo a disfarsi, e che secondariamente la cromatina venga, per lo sfacelo di esso, distrutta. Mannaberg e Ziemann hanno esteso le loro osservazioni anche sui parasiti della terzana estiva. Ma anche su questo punto non c'è accordo perchè mentre Mannaberg ritiene che, come nella quartana e nella terzana comune, la scomparsa della cromatina (o la sua non colorabilità?) rappresenti la necrosi dei parassiti che in seguito si disfanno, il Ziemann invece afferma che nelle forme giovani dei parassiti estivi raramente egli ha potuto riconoscere un'evidente frammentazione del protoplasma. Questo frammentarsi dei parassiti descritto da Mannaberg e da Ziemann non è stato rilevato da nessun altro osservatore, e merita di essere oggetto di nuove ricerche, anche perchè, in altre più recenti, Marchiafava e Bignami (l. c. a nota 17) non hanno osservato coll'istesso metodo di colorazione alcuna evidente alterazione in parassiti estivi che erano stati indubbiamente uccisi da forti dosi di specifico, come si poteva constatare dal mancato effetto delle iniezioni del sangue di tali malati in individui sani.

Il non trovare evidenti alterazioni strutturali in cellule morte è cosa

che non deve recare meraviglia, e l'osservazione dei preparati a fresco ha anche per questo fatto un grande valore, perchè permette di constatare la persistenza o meno del movimento che è il fenomeno vitale più saliente per l'occhio di chi osserva.

Nei preparati a fresco con aggiunta di chinina direttamente al sangue si vede che, anche per minime quantità di alcaloide disciolto (perchè una parte dei cristallini aderenti al vetrino rimane sempre indisciolta), i parassiti assumono la forma rotonda o rotondeggiante e immobile. Il solo movimento molecolare del pigmento può persistere, ma questo, come è noto, non è un fenomeno vitale.

Anche in circolo indubbiamente la chinina, che viene a trovarsi in un dato momento a contatto dei parassiti, deve essere, per le dosi medie che si prendono per bocca, molto piccola perchè la sua eliminazione per le urine comincia prontamente (20 minuti dopo secondo Baccelli, l. c.). L'assorbimento invece si fa abbastanza lentamente in modo che sei ore dopo l'amministrazione del rimedio se ne ha la massima quantità in circolo (24), ed in questo momento l'eliminazione per la bile cominciata da 2 a 5 ore dopo l'ingestione per bocca si fa più abbondante (25).

Comunque per dosi medie si ha spesso la cessazione, almeno per un certo tempo, degli attacchi e ciò per l'azione specifica della chinina anche in quantità piccole sul corpo parassitario.

Si può farsi un'idea del modo di agire di questo alcaloide nei preparati da me fatti con aggiunta di soluzioni di chinina nella isotonica al sangue malarico, e ancora meglio in quelli fatti con vetrini debolmente chinizzati. Non può dirsi certamente che questo modo di sperimentare riproduca fedelmente ciò che può avvenire nel sangue circolante. Tuttavia esso si avvicina di più alle condizioni naturali che non quando si impiegano soluzioni che rigonfiano e decolorano i globuli rossi, perchè con tale metodo si incontrano spesso eritrociti che non sono affatto alterati, mentre il parassita contenutovi ha risentito fortemente l'azione dello specifico, come ci si può persuadere osservando preparati di controllo fatti con vetrini semplici. Infatti i risultati ai quali si giunge con questo metodo di osservazione, sebbene differiscano notevolmente da quelli ottenuti in vitro da altri e specialmente da Rosin (l. c.) (il quale ha veduto persistere anche dieci ore dopo i movimenti del parassita per soluzioni all'1 : 5000 di chinina); tuttavia si avvicinano più di tutti ai risultati che hanno dato le osservazioni in vivo, confermandoli e in qualche punto completandoli.

Pertanto, riportandomi a quello che ho esposto, credo si possa concludere che, per azione della chinina, i parassiti malarici del ciclo febbrigeno assumono di solito abbastanza presto nei preparati la forma rotonda o rotondeggiante e divengono immobili.

Questa alterazione come alcune altre fra quelle che si descrivono in seguito sono state osservate anche in vivo, per lo più dopo un certo tempo che il rimedio era stato somministrato.

Nelle forme della terzana comune e della quartana il pigmento si raccoglie generalmente alla periferia del parassita, ed è già immobile a principio dell'osservazione, o diventa tale dopo essere stato (talora per molto tempo) in vivo movimento danzante. In un punto eccentrico del corpo parassitario si vede comparire nel maggior numero dei casi un corpicciuolo ialino nettamente limitato ben distinto circondato da un alone chiaro (nucleo e cromatina nucleare). Tutto il corpo parassitario in generale si vede spiccare sul globulo, qualche volta però prende un colorito emoglobinico per cui il parassita si riconosce solo per la presenza del pigmento, ma il corpo parassitario non si distingue nettamente dal discoplasma del globulo rosso, e sembra impiccolito. Le forme libere sono generalmente impiccolite col protoplasma granuloso e il pigmento immobile sparso pel corpo parasitario, o pure mobilissimo alla periferia.

I parassiti estivi perdono ancora essi i loro movimenti e assumono in generale la forma discoide. Il pigmento, quando c'è, sta per lo più immobile in un punto della periferia. Il protoplasma apparisce più opaco.

Le fasi di sporulazione di entrambe le specie parassitarie non si incontrano sensibilmente alterate.

*
* *

Abbiamo veduto come lo scoloramento e il rigonfiamento delle emazie mentre è una condizione indispensabile alla fuoriuscita dei parassiti nei preparati, non è sempre sufficiente poichè, anche decolorandosi il globulo, il parassita può rimanere contenuto nell'ombra.

Si è dovuta pertanto ammettere l'esistenza di un altro coefficiente determinante la produzione del fenomeno. Questo coefficiente non può, come è stato dimostrato, consistere nella qualità dei liquidi adoperati perchè i due diversi risultati possono aversi nello stesso preparato e per forme parassitarie di eguale grado di sviluppo. Per rendersi ragione di ciò, non sarà inutile studiare più da vicino il meccanismo intimo della fuoriuscita.

Lomonaco e Panichi (l. c.) in un punto del loro lavoro ritengono questo fenomeno come « attivo e dipendente dalla vitalità del parassita stesso. » In un altro punto sospettano invece che sia un « distacco passivo per effetto di irrigidimento protoplasmatico. » In seguito parlano addirittura di *aderenza* dei parassiti e di *distacco* dei medesimi.

Se l'aumento di attività del parassita o il suo irrigidimento sono conseguenza dell'azione della chinina, e se, d'altra parte, per questo alcaloide non abbiamo potuto dimostrare un'azione specifica consistente nel de-

terminare in vitro la fuoriuscita dei parassiti, non potremo per l'interpretazione di questo fatto usufruire dell'una o dell'altra delle due ipotesi poste, per quanto diverse fra loro.

Il fenomeno è meglio di tutti studiato in preparati ricchi di forme di terzana comune grandi circa una metà del globulo con pseudopodi. Quando, per l'azione dissolvente dei liquidi adoperati, l'emoglobina fuoriesce e lo stroma va rigonfiandosi e assumendo a poco a poco la forma sferica, i pseudopodi si accorciano e si ingrossano (come se fossero compressi) fino a scomparire, e il corpo parassitario, divenuto tozzo e rotondeggiante, si allunga e scivola fuori non molto rapidamente da un punto della periferia verso la quale è come spinto, se ne era lontano. Appena uscito ha una forma rotondeggiante, e *solamente dopo qualche secondo*, e talora poco più, si rigonfia assumendo la forma sferica col pigmento alla periferia. Più tardi si forma il vacuolo. Se questo rigonfiamento e successiva vacuolizzazione avvengono dentro il globulo, il parassita non fuoriesce più.

Siccome questi fatti si osservano solamente dopo l'aggiunta di liquidi che rigonfiano e dissolvono le emazie, è naturale pensare che stiano in relazione col disequilibrio della pressione osmotica stabilitosi fra l'eritrocito parassitifero e il nuovo ambiente artificiale. Si può ammettere che, mentre l'emoglobina si discioglie, lo stroma imbevendosi di liquido e facendosi sferico (26) spinga fuori il parassita contenutovi.

Ma anche il protoplasma parassitario è, come il protoplasma in genere, avidissimo di acqua. Di questo abbiamo una prova nel suo rapido rigonfiamento appena fuori del globulo (*). Esso però, protetto dalla sostanza dell'eritrocito è probabile non risenta subito l'azione del liquido, mentre lo stroma del globulo rigonfiandosi rapidamente, ne determina l'uscita.

Se, per un motivo qualsiasi, il parassita endoglobulare si rigonfia contemporaneamente allo stroma dell'eritrocito, può vincere la resistenza di questo internandovisi, e il fenomeno non avere più luogo.

Alcuni fatti sono in appoggio di questa interpretazione. Se nel campo che si osserva, il liquido penetra molto lentamente, la decolorazione e il rigonfiamento dell'emazia parassitifera avviene pure con lentezza, e intanto si vede che incomincia ad aumentare di volume anche il parassita: quando il globulo è divenuto a poco a poco ombra, il parassita ha già assunto la

(*) Ho veduto una volta un parassita terzanario appena fuoriuscito assumere un rapidissimo movimento rotatorio come una sottile sezione microtomica portata dall'alcool nell'acqua, e in seguito rigonfiarsi. Evidentemente il parassita non aveva sentito prima l'azione del liquido, perchè protetto dallo stroma del corpuscolo, nel quale si può concludere che fosse *contenuto*.

forma rotonda col pigmento alla periferia e rimane dentro lo stroma per quanto si prolunghi l'osservazione.

Le forme molto grandi potendo risentire prima l'azione del liquido, fuoriescono più difficilmente o possono talora rigonfiarsi rapidamente dentro il globulo fuoriuscendone in parte, come perforandolo.

I piccoli parassiti invece, circondati da molta sostanza globulare, possono essere espulsi con grande rapidità.

Si può ritenere pertanto che l'altro coefficiente della fuoriuscita dei parassiti dai globuli rossi consista, oltre l'ipotonia dei liquidi adoperati, nel *rigonfiarsi rapido* dello stroma globulare prima del protoplasma parassitario. Questo effetto si ottiene a preferenza quando si ha la rapida penetrazione delle soluzioni dissolventi nei campi osservati, e forse anche con un maggior grado di ipotonicità delle soluzioni adoperate.

Come si vede, l'interpretazione di questi fenomeni ha per base il concetto della sede endoglobulare dei parassiti dimostrata con numerosi argomenti da Marchiafava e da Celli fin dalle loro prime ricerche. E rispettivamente, dato che l'interpretazione corrisponda alla realtà, questo concetto sarebbe avvalorato dallo studio dell'interessante fenomeno della separazione dell'emosporidio dal globulo che lo contiene.

Se i parassiti fossero aderenti ai globuli come ammettono Laveran, Richard (e sembra anche Lomonaco e Panichi) contrariamente a molti altri osservatori, essi si imbeverebbero di liquido nell'istesso tempo dello stroma globulare essendo avidissimi di acqua. Invece ciò ordinariamente non avviene: e la separazione del parassita dallo stroma (come si vede quando si può seguire bene il fenomeno) accade mentre il parassita impiccolito, sfugge, come scivolando, dal globulo rosso.

Mi sembra che si possa ammettere, come vari autori hanno pensato, che le giovani amebe penetrino nei globuli rossi introflettendo la superficie di questi, innicchiandosi e sviluppandosi quindi dentro lo stroma. Per i piccoli parassiti estivi che occupano l'orlo del globulo in cui sono evidentemente infossati, rimanendo con una parte della loro superficie liberi nel plasma, ciò può ritenersi dimostrato. Quanto alle forme in via di sviluppo esse sono certamente endoglobulari, ed il modo secondo cui avviene la loro fuoriuscita, nelle condizioni già esposte, contribuisce a dar valore a tale concetto.

Ma, anche dato che l'interpretazione da me proposta per spiegare l'emigrazione dell'emosporidio del globulo rosso in contatto con liquidi eterogenei avesse ad essere modificata in seguito a nuove ricerche, sembra a sufficienza dimostrato che la fuoriuscita dei parassiti in vitro non è effetto diretto della chinina presente in alcune delle soluzioni adoperate, e che l'efficacia curativa di questo alcaloide non si può pertanto dedurre

dal fenomeno della fuoriuscita o distacco che sia. Da premesse opposte a queste non si possono quindi, a mio avviso, fare deduzioni sulla patologia dell'infezione malarica.

LETTERATURA.

1. BINZ. Centralblatt für med. Wiss. Berlin, 1867.
2. ID. Arch. für mikroscop. Anat., 1867.
3. MARCHIAFAVA e CELLI. *Weitere Untersuchungen über die Malaria-Infection.* Fort. der Medicin, N. 24, 1885.
4. BACCELLI. *Le iniezioni intravenose dei sali di chinina nell'infezione malarica.* Riforma medica, gennaio 1890, n. 3.
5. ANTOLISEI. Riforma medica, 1890. Vedi estratto.
6. LAVERAN. *Du paludisme et de son hématozoaire.* Paris, 1891, e anche *Traité du paludisme.* Paris, 1898.
7. DOCK. *Studies in the Etiology of Malarial infection.* The medical New. July 1890.
8. ROMANOWSKY. *Zur Frage der Parasitologie und Therapie der Malaria.* St. Petersburg, 1891.
9. GOLGI. *Azione della chinina sui parassiti malarici.* Rend. Istituto lombardo scienze e lettere, 1892.
10. MARCHIAFAVA e BIGNAMI. *Sulle febbri malariche estivo-autunnali.* Roma, 1892.
11. BIGNAMI. *Anatomia patologica delle perniciose.* Atti dell'Accademia medica di Roma, 1890.
12. MANNABERG. *Malariakrankeiten.* Wien, 1893 e 1899.
13. ROSIN. *Einfluss von Chinin und Methylenblau auf lebende Malariaparasiten.* Deut. med. Woch., N. 44, 1893.
14. ZIEMANN. *Ueber Malaria und andere Blutparasiten.* Jena, 1898.
15. BIGNAMI e BASTIANELLI. La malaria e le zanzare. Comunicazione al 10° Congresso di medicina interna. Roma, ottobre 1899.
16. GUALDI e MARTIRANO. *L'azione della chinina sulle semilune.* Atti della Società per gli studi sulla malaria. Volume II, 1901.
17. MARCHIAFAVA e BIGNAMI. *Malaria.* William Wood and Company, New-York, 1900.
18. LOMONACO e PANICHI. *L'azione dei farmaci antiperiodici sul parassita della malaria.* 5 note, 2° semestre 1899 e 1° semestre 1900. Atti dell'Accademia dei Lincei, Roma.
19. MARCHIAFAVA e CELLI. Arch. per le scienze mediche. Volume X, n. 9. Vedi anche GRASSI e FELETTI. Atti dell'Accademia Gioenia di scienze naturali in Catania. Volume 5°, serie 4ª.
20. BASTIANELLI e BIGMAMI. Riforma medica, 1890, n. 144.
21. LUCIANI. *Fisiologia dell'uomo.* Milano, Società editrice libraria, 1898.
22. GOLGI. Lezioni d'istologia raccolte da Marenghi. Pavia, 1891-1892.
23. BINZ. *Ueber der Vorgang der Heilung des Malariafiebers durch Chinin.* Deut. med. Woch., 1894, 6.
24. KERNER. Arch. f. d. ges. Physiologie, 1870. Vol. III, pag. 100 (Citato da GOLGI, l. c.).
25. ALBERTONI e CIOTTO. Gazzetta medica provinciale veneta, 1876 (Citato da FUBINI e NOVI. Trattato di farmacoterapia, Torino, Unione tipog. edit. torinese, 1901).
26. HAYEM. *Du sang et de ses altérations anatomiques.* Paris, Masson, 1889, p. 75 e seg.

III.

Sulla funzionalità renale e ricambio materiale

NOTE CLINICHE E SPERIMENTALI

per il Dott. Prof. G. FORNARIO.

(*Continuazione e fine, vedi fasc. 12*).

Monses Maroukianon, armeno, di anni 29. Entrato all'ospedale il 27 settembre, uscito il 18 ottobre.

Il padre è morto di malattia a lui ignota. Ha madre, fratelli e sorelle tuttora viventi e sani. È celibe. Ha abusato della venere. Non ha abusato del fumo. Soffrì una blenorragia di cui guarì. Non ha avuto sifilide. A 15 anni soffrì febbri malariche che gli durarono sei mesi e cedettero solo al prolungato uso di chinina continuato per 2 mesi. Dopo le febbri soffrì ascite che scomparve per l'uso dei diuretici. Dall'età di 15 anni, dopo le febbri malariche ha sofferto di sete ardente, e colla sete urinava abbondantemente. Due mesi or sono ha avuto disturbi visivi all'occhio destro con flussione intensa della congiuntiva. Nell'ultimo anno ha avuto tre accessi di congestione cerebrale, con deliri. L'ultima volta è questa per cui è entrato all'ospedale.

Esame generale. Uomo di grande e forte sviluppo scheletrico, di buono sviluppo muscolare, di più che discreto sviluppo del pannicolo adiposo. P. 90, T. 19, R. 38.

È di aspetto agitato, ha gli occhi iniettati di sangue. Gesticola con grande emotività. Ha insonnia ostinata e cefalea intensissima fronto-occipitale. Sovente ha vertigini stando a letto, e maggiormente nel cammino. Non ha vomiti. Esiste costipazione.

Tutti i movimenti sono possibili. Esiste però un certo grado d'incoordinazione motrice.

La stazione eretta a piedi giunti è grandemente difficile. Maggiormente ad occhi chiusi. Impossibile la stazione su di un sol piede, specie sul destro.

La sensibilità generale è esagerata. Impossibile però un esatto esame estesiometrico, per lo stato psichico del paziente. Normale la sensibilità tattile, dolorifica, termica.

I riflessi sono aumentati, specie i riflessi rotulei. Esiste il clono del piede.

Normali i riflessi cutanei, plantari, cremasterico, addominale, epigastrico.

Forza dinamometrica ai due lati 20; al lato destro 55, al lato sinistro 45.

Sensi specifici: udito, olfatto, gusto normali.

Vista indebolita a destra. Congiuntive fortissimamente iniettate. Riflesso pupillare debole.

Lo stato mentale notevolmente eccitato. Parla sovente a voce alta gesticolando, insopportabile è la notte, dando noia ai vicini suoi di letto. Dice cose sconnesse per quanto la difficoltà della lingua renda difficile un esame accurato (parla armeno ed arabo solo).

Sul dorso, sul petto, sulle braccia esiste una grande quantità di acne.

Ha fatto applicazioni di ghiaccio sul capo, iniezioni ipodermiche di ergotina, e prende joduro di potassio grammi 2. I fenomeni psichici gradatamente si calmano. Le notti diventano meno agitate, l'emotività meno chiassosa, il discorso più intelligibile e coerente. Resta per altro il mal di capo continuo, accompagnato da vertigini. Pertanto anche questi fatti gradatamente scompaiono.

Notato che la quantità totale delle urine supera la media normale, che esse sono straordinariamente pallide, che sono prive di zucchero e di un peso specifico bassissimo, si esamina l'infermo più particolarmente.

Ecco l'esame completo praticato il 6 ottobre. Peso del corpo 68. Normale lo stato psichico. Non ha più cefalea. Non ha vertigini. Esiste lieve incoordinazione motrice nella sta-

zione eretta ad occhi chiusi. Sul piede destro si regge appena. Sul piede sinistro non si regge affatto.

I riflessi tendinei sono esagerati, specie il rotuleo; esiste il clono del piede ad ambo i lati. Il riflesso plantare è leggermente aumentato. Il riflesso cremasterico esiste ma debole. Il riflesso epigastrico è evidente.

La sensibilità tattile è normale. La sensibilità dolorifica agli arti inferiori, ritardata nelle percezioni che sono intense.

Sul dorso, sul petto, sulle braccia esiste una grande quantità d'acne.

La sensibilità dolorifica e termica normale.

Normali l'udito, l'olfatto, il gusto.

L'occhio mostra la congiuntiva interamente normale.

L'esame praticato dal dott. PORCELLI dà i seguenti risultati:

A destra tensione aumentata. Reazione pupillare indebolita. Unico corpo mobile nel vitreo. Niente di anormale nel fondo dell'occhio tranne una lieve iperemia attiva peripapillare. Postumi probabili di accesso glaucomatoso.

Funzioni sessuali deboli.

Il 13 ottobre l'esame dell'occhio ripetuto dava a notare tensione ridotta al normale. Ampiezza e reazione pupillare normale. Minutissimo corpo mobile nel vitreo. Papilla ottica più rossa a destra che a sinistra. A destra lieve escavazione temporale. Vene lievemente dilatate ed alquanto tortuose. V. — 1. ad ambo i lati. Campo visivo pel bianco normale. Le altre funzioni sono regolari. I disturbi di coordinazione e dei riflessi restano immutati, il peso del corpo è 65.300.

La quantità dell'urina emessa nelle 24 ore ed accuratamente raccolta è stata la seguente:

Giorno	Quantità	Peso specifico	Acqua bevuta
—	—	—	—
8–9	2000	1001	—
9–10	4950	1005	5440
10–11	9700	1003	7020
11–12	5750	1005	7800
12–13	8550	1002	7800
13–14	7900	1001	7850
14–15	7600	1003	—
15–16	—	—	—
16–17	11145	1002	9385

Il giorno 12 ottobre, veniva sottoposto alla prova del bleu di metile, 10 cmc. su 300 di acqua.

			Urine	Colore	Cromogeno
			—	—	—
Ore	7.45 – Bleu metile 0.10-300 acqua	gr.	0	—	—
»	8.00	+ 230 »	0	—	—
»	8.30	+ 230 »	0	—	—
»	8.50	— »	140	verde-chiaro	cromogeno intenso
»	9.55	— »	0	—	—
»	10.55	+ 220 »	0	cupo-verde	—
»	11.55	+ 780 »	400	—	—
»	12.55	+ 710 »	350	—	—
»	1.55	+ 380 »	450	—	—
»	2.55	+ 280 »	425	—	—
»	3.55	720 »	425	verde	cromogeno
»	4.55	290 »	350	verde-chiaro	—
»	6.55	790 »	300	verde-chiaro	—
»	7.55	500 »	350	verde-chiaro	—
»	8.55	500 »	1150	verde-chiaro	—

L'emissione dell'urina con diverse varianti si è mantenuta verdastra per 4 giorni a capo dei quali l'infermo ha voluto uscire dall'ospedale malgrado ogni preghiera.

L'esame dei principii diversi dell'urina dei giorni 13-14, insino al 17, dette i seguenti risultati:

Data	Quantità — cmc.	Peso specifico	Cloruro di sodio		Urea		Acido urico		Acido fosforico		Osservazioni
			°/oo	24 ore	°/oo	24 ore	°/oo	24 ore	°/oo	24 ore	
Ottobre —											La dieta è la stessa per tutti i giorni di osservazione.
13-14	7900	1002	1. 3	10. 27	2. 63	20. 77	0. 031	0. 24	0. 224	1. 76	
14-15	7600	1002	1. 20	9. 12	3. 16	24. 01	0. 037	0. 28	0. 277	2. 10	
15-16	..	1001	0. 70		2. 39		0. 030		0. 290		La quantità totale è andata.
16-17	11145	1001	1. 60	17. 83	1. 40	15. 60	0. 029	0. 32	0. 226	2. 51	

I casi di diabete insipido non sono frequenti ed intorno ad essi restano ancora molte questioni insolute. Importantissima innanzi tutto quella della polidipsia se primaria o secondaria, non che quella dello stato dei reni e del sangue.

Intorno alla prima quistione della quantità di liquido ingerito, in rapporto alla quantità di urina emessa, in un certo periodo determinato, i dati non sono stati costanti nè pel primo, nè pel secondo caso. Si può dire che, sovente, nel primo caso si abbiano avute differenze in più nell'emissione dell'urina, e più costante è stata la maggiore emissione dell'urina nel secondo caso. Questa differenza in meno dell'acqua ingerita talvolta era di poche centinaia di grammi, altre volte era di qualche litro. Nel secondo caso la differenza nell'ultimo giorno di degenza all'ospedale fu di 1760 cc. Sovente accadeva che nel giorno successivo alla maggiore emissione di urina, anche l'introduzione di acqua si equiparava e perciò basta consultare le tabelle relative del secondo caso.

L'esame del sangue nel secondo caso mancò interamente. Nel primo caso invece esso fu instruttivo, rilevando non solo un aumento nella quantità degli emociti e leucociti col rapporto vicendevole, quanto una densità del sangue paragonata.

Egli è risaputo omai che così per l'opinione di Lepine (1), come per quella di Strubell (2), il tasso percentuale della densità del sangue, come pure il tasso degli emociti e leucociti è chiamato a chiarire se la polidipsia è primaria o se-

(1) Lepine. Société de Médecine. Lyon, 1898, nov., pag. 448.

(2) Strubell. *Ueber Diabetes insipidus.* Deutsches Arch. für klinische Medicine. 62 Bd. 1-2 Heft, pag. 117.

condaria, essendovi in quest'ultimo caso aumento di leucociti e degli emociti, specialmente se nel contempo si sia lasciato il paziente bere abbondantemente. Il che era pel primo di questi casi in esame, al tempo in cui fu fatto l'esame del sangue.

Altri dati di non poco valore sono stati dati in questi casi dal risultato dell'esame chimico. La presenza di inosite nel primo caso, l'assenza nel secondo. Non solo, ma la stessa percentuale dei componenti abituali dell'urina, quasi normali per la quantità giornaliera circa l'acido fosforico, i cloruri, l'urea, l'acido urico nel secondo caso. Normali anche gli altri nel primo caso, eccettuata l'urea deficiente e assente l'acido urico nel primo periodo; quasi normali nel secondo periodo, in cui hanno raggiunto quasi il tasso normale, non appena l'alimentazione è stata modificata. Una sola eccezione ancora merita di essere rilevata, cioè l'aumento eccessivo dei cloruri emessi nelle 24 ore del giorno 17 ottobre, nel secondo caso in cui essi raggiunsero l'alta cifra di 17,832, mentre tutti gli altri componenti restarono pressochè nei limiti normali, anzi taluni come l'urea al disotto della norma giornaliera, quantunque la dietetica fissata fosse stata la stessa per tutti i diversi giorni relativi dell'esperimento.

Il saggio poi della funzionalità renale è stato in questi due casi di non poca importanza. Nel secondo caso l'apparizione del bleu è stata tardiva ed è durata per quattro giorni senza scomparire. Nel primo caso il bleu è rapidamente scomparso senza essere in rapporto ad una eliminazione maggiore. Le variazioni di quest'ultimo per le diverse considerazioni fatte altrove erano ligate a disturbi nella funzionalità renale, la cui riprova era data dall'esame della florizina e dell'joduro di potassio.

Saggi di funzionalità renale nel diabete insipido sotto l'influenza del bleu furono fatti dallo Strubell (1), il quale, appunto come nel nostro secondo caso, trovò dapprima ritardo anche maggiore nel passaggio, restando, due ore e più innanzi l'emissione del bleu, mentre la sua durata fu di solo 24 ore. Occorre pertanto notare per le debite differenze che lo Strubell esperimentava con 0.10 di bleu su 3000 di acqua per ingestione. Il quale metodo avea il doppio inconveniente della grande ingestione di acqua, e di dover contare sul potere assorbente dello stomaco la cui potenzialità non fu saggiata. Nel primo nostro caso invece il bleu fu somministrato per via epidermica alla dose di 0.05 e il tempo di passaggio fu normale, dippiù furono rilevati il comportarsi dei relativi cromogeni, ciò che dallo Strubell non fu ricercato. Un altro fatto merita di essere rilevato ed è il passaggio dell'joduro di potassio, apparso nelle urine relativamente presto, e presto scomparso (appena dopo un'ora), quantunque perdurasse per più di 24 ore abbondantissimamente nella saliva.

Del concetto fondamentale di queste particolarità meglio discorreremo nelle conclusioni generali.

Solo è bene qui rilevare che seguendo il modo di vedere dello Strubell questi casi dovrebbero essere classificati tra le forme di diabete insipido leggiero,

(1) L. c.

poichè oltre una maggiore sensazione di sete, nessun disturbo maggiore fu constatato. Una sola cosa devo aggiungere a proposito dell'influenza del diabete insipido sulla nutrizione generale ed è questa: che a giudicare dalla sua apparenza il bambino P. B. di 12 anni, sofferente dall'età di 7 anni non ne avea ricevuto alcun danno. A 12 anni è alto 1.26 centimetri, pesa chili 30.50, ha forza al dinamometro Mathieu 20-10. È soltanto pallido. Tuttavia suo padre, persona intelligentissima, afferma che dal cominciamento della malattia si notò notevole modificazione nello sviluppo, prima più rigoglioso e che nel periodo di tempo in cui negli anni antecedenti gli si limitava il bere, il bambino cresceva avvizzito e macilente, e solo dopo che lo si abbandonò liberamente a prendere quant'acqua l'organismo richiedesse, ripigliò il suo sviluppo. A maggiore conferma il padre asserisce che tra i figliuoli tutti è il meno sviluppato, e veramente i suoi genitori sono di costituzione più che robusta, e di sviluppo scheletrico forte, e di altezza quasi superiore alla normale.

Mi par bene ancora rilevare che ambo i casi di diabete ripetono la loro origine da malattia infettiva. Il secondo caso è manifestamente da malaria, ed il primo caso assai probabilmente è dovuto alla stessa causa, essendo ligato al periodo di febbri, comparso alla stagione estiva, durato 6 mesi, e ricomparso l'anno successivo. Il bambino patì pure una forma di angina, diagnosticata difterite in quel tempo; ma tra la forma d'angina e i primi segni della polidipsia passarono circa tre mesi, sicchè è più in rapporto alle febbri successive che deve il disturbo riferirsi.

Deve essere ancora rilevato che dalla famiglia è stato notato come durante le privazioni del bere il bambino avesse dei veri accessi febbrili, ed io posso affermare per mio conto, come appare dalla tabella aggiunta, che veramente nel solo giorno in cui io lo sottoposi a privazione di acqua, la temperatura oscillò tra 37.8 e 38, nel giorno successivo in cui la privazione fu meno rigorosa, la temperatura oscillò tra 37.2 e 37.6.

In ambidue il disturbo renale della poliuria può dirsi primitivo ed esser cagione della polidipsia.

Il bleu di metile introdotto nell'organismo subisce processi di riduzione e processi di ossidazione, i quali benchè si compiano in pari tempo in tutti gli organi, non si compiono dovunque nella stessa misura sicchè alla sezione, come prima Ehrlich dimostrò, e poi Horseley comprovò, non tutti gli organi appariscono della medesima tinta. Sono bleu quelli in cui predomina il processo di ossidazione, sono incolori quelli in cui predomina il processo di riduzione; negli organi del primo gruppo si trova il bleu di metile, negli organi del secondo gruppo si trovano i leucoprodotti del bleu.

Secondo la classificazione dell'Horseley (1) appartengono al 1° gruppo: i reni, il pancreas, il piloro, il duodeno il cervello, i muscoli, la tiroide; appartengono al 2° gruppo: il fegato, i polmoni, le glandole linfatiche, le glandole salivari, le glandole mammarie e la parte inferiore dell'intestino.

(1) Münch. medic. Wochenschrift, n. 19, 1897.

Il sangue secondo le osservazioni del Müller appartiene agli organi rapidamente riduttori.

Il sangue trasporta ai reni i leucoprodotti, i quali dai reni sono ossidati. Il bleu di metile eliminato dalle urine non rappresenta il bleu in eccesso non ridotto dagli organi, bensì il leucoprodotto ossidato e trasformato in $M\alpha$ (1). I reni con degenerazione grassa restano incolori nella sostanza corticale e colorati nella piramidale, ciò che prova come l'ossidazione manca, e l'urina resta incolore. La ossidazione per le ricerche dell'Heidenheim si compie nei tubuli contorti di I e II ordine, dagli epiteli conici, nella parte ascendente delle anse di Henle: queste parti servirebbero ancora alla eliminazione delle sostanze fisse, mentre i glomeruli servono alla filtrazione dell'acqua.

Nei rapporti normali un'iniezione di 0.05 di bleu diventa visibile nell'urina con colorito verde dopo 15', raggiunge il massimo grado di colorazione dopo tre ore, e la sua durata d'insieme persiste 48 ore secondo Müller, 72 secondo Delamare e le mie osservazioni.

Dalle ricerche di Bard e Bonnet (2), dalle poche di Müller (3), da quelle di Delamare (4) risulta che nelle nefriti parenchimali croniche, il passaggio del bleu comincia subito dopo l'introduzione sua e si compie più presto. Nelle nefriti interstiziali croniche il passaggio comincia più tardi e dura più lungamente.

Questa differenza vorrebbe essere spiegata dal Müller colla maggiore permeabilità dei reni nelle nefriti parenchimatose, colla minore permeabilità nelle nefriti interstiziali.

Dati anatomo e fisiopatologici rendono plausibile questa interpretazione. Nelle nefriti parenchimali croniche si hanno alterazioni degenerative nel *parenchima* secernente, specie degenerazione grassa, e l'infiammazione è diffusa; nelle nefriti interstiziali si ha parziali alterazioni degenerative, iperplasia ed infiltrazione cellulare del connettivo interstiziale e l'infiammazione è ad aree.

Nei casi di nefrite parenchimale cronica, evidentissima, la più parte degli epiteli glomerulari e dei canaletti urinarii, non che l'endotelio dei capillari glomerulari e capillari peritubulari, sono degenerati in grasso (grosso rene bianco) e perciò la resistenza al passaggio della sostanza colorante si vuole manchi attraverso gli epitelii conici e i leucoprodotti trasudano direttamente dai capillari nei canalicoli. Da ciò si può convenire che le sostanze di ossidazione visibili nell'urina passano attraverso l'endotelio capillare e gli epitelii cubici, senza alterarsi chimicamente, donde il bleu dovrebbe passare più rapidamente e i leucoprodotti esistere in maggior quantità.

Il Müller crede ancora che i leucoprodotti possono passare anche attraverso

(1) Leucoprodotti non ossidati dei reni e che si trovano nell'urina sono $L\beta$ ed $L\gamma$. $M\alpha + L\beta + L\gamma$ rappresentano il 70 % del bleu introdotto nell'organismo. $L\beta + L\gamma$ rappresentano il 60 % del bleu introdotto.

(2) L. c.

(3) L. c.

(4) L. c.

i capillari glomerulari, il che potrebbe essere possibile se la straordinaria rapida emissione del bleu di metile fosse accertata.

Nelle nefriti interstiziali è, invece, bene conservato l'epitelio conico nelle aree integre, donde la normale resistenza al passaggio delle sostanze solide, il territorio corticale è più o meno ridotto e con ciò il numero dei glomeruli è diminuito, donde l'aumento di pressione vasale, la maggior quantità di acqua eliminata, e minore eliminazione di sostanze solide, ed infine il ritardo nell'eliminazione del bleu, e la maggiore durata nel passaggio.

Nei casi in cui le nefriti non sono così nettamente differenziate, cioè quando a nefriti parenchimali si trovano congiunte forme di nefriti interstiziali concomitanti, e soventi nei differenti stadii delle nefriti, si ha differente predominio di forma e stati anatomici relativi.

Nulladimeno alla stregua di queste interpretazioni vi sono fatti non chiariti. Nelle prove fatte dei casi qui riportati nei tre casi di nefrite cronica a forma prevalentemente parenchimale (giusta quantità di urina emessa, normale quantità di sostanze solide, cilindri epiteliali e granuli grassosi con piccolissima quantità di albumina) abbiamo trovato pronta e normale comparsa del bleu, diminuita durata di passaggio, e piuttosto che aumento dei leucoprodotti Lβ e Lγ, diminuzione e scomparsa degli stessi. Nel caso (Sciord...), il cromogeno Lβ mancò interamente, il cromogeno Lγ diminuì d'intensità sino a residuarne tracce palesi dopo 4 ore, e scomparve del tutto dopo un giorno. Nel caso (n. 12 - Kasr-el-Ein), il passaggio del bleu dura circa tre giorni, ma Lβ manca quasi interamente durante tutta la prova, comparendo solo in tracce, appena apprezzabili verso la fine del 1° e 3° giorno, intermittentemente al 2° giorno e solo Lγ perdura in tracce per tre ore oltre l'emissione del bleu. Infine nel caso Di Napoli, la durata del passaggio è mancata interamente alla prima prova, è durata circa cinque giorni alla seconda prova, con assenza completa del cromogeno Lγ, con comparsa solo temporanea di Lβ. L'esame ripetuto nuovamente dette gli stessi risultati. Qui è importante, nel raffronto, rilevare come l'esame del bleu, fatto alcuni giorni innanzi, riuscì del tutto negativo, che successivamente dimostrò le modalità sunnotate, il che deve far pensare a modificazioni e stati transitorii rapidamente in meglio modificatisi. È rilevante per altro che la forma clinica è quella delle nefriti parenchimali. Abbiamo poca quantità di urina giornaliera, normale tasso di materie fisse, normale quantità di acido urico e urea, cilindri granuli grassosi, edemi ricorrenti e forma asmatica. Nulladimeno il comportarsi della seconda prova di bleu sarebbe più quello delle nefriti interstiziali che delle nefriti parenchimali, per la durata di passaggio prolungata a 5 giorni. Volendo seguire le vedute del Müller innanzi riportate si sarebbe inclinati ad ammettere per lo meno una forma parenchimale con consecutivo raggrinzamento del rene, ciò che peraltro non spiegherebbe l'assenza del leucoprodotto Lγ, nè la notevole diminuzione di Lβ.

Proseguendo la disamina dei nostri casi ancor meno *chiara* appare la spiegazione delle risultanze dei casi malarici nelle successive prove praticate.

Egli è evidente che contrariamente a quanto il Delamare osservò nei suoi

casi, qui la funzionalità renale era essenzialmente modificata. Questa funzionalità tuttavia non appariva in alcuna guisa modificata agli esami ordinari di ricerca, l'urina essendo immune di albumina (o solo in taluno presentandone transitoriamente traccie) ed immune di principii morfologici. Nondimeno nella evoluzione della malattia la funzionalità si ripristinò prima in parte, poi in tutto, quando l'infezione era diminuita d'intensità e scomparsa. Pure non è chiarito perchè il bleu scompare prima del tempo, senza alcuna degenerazione degli epitelii, e senza alcuna di quelle condizioni che giustificano un aumento di permeabilità nelle nefriti parenchimali, nè è chiarito perchè con questa rapida scomparsa del bleu vi sia diminuzione dei leucoprodotti $L\beta$ e $L\gamma$.

Un fatto d'importanza può parere che dei due leucoprodotti quello che più facilmente non appare è il $L\beta$. Egli è a ritenere che il rene sia paralizzato nella sua funzionalità specifica di elaborare L e che tutto o in parte esso sia ritenuto nell'organismo da cui si elimina altrimenti e per altre vie.

Infine anche il comportarsi del bleu nei due casi di diabete insipido non chiarisce quale sia il meccanismo intimo di alterazione funzionale di questi reni, perchè in uno l'emissione dura meno, nell'altro dura di più; in uno vi è anticipo, nell'altro ritardo di apparizione di bleu.

Un aumento di liquido importa necessariamente aumento di filtrazione attraverso i glomeruli. Una diminuzione di bleu importerebbe un maggiore deflusso di leucoprodotti non ossidati. Pertanto i leucoprodotti più abituali in un caso erano diminuiti con $M\alpha$; nell'altro conservati e durati più a lungo.

Qui come nei casi antecedenti le difficoltà della spiegazione inducono a ritenere un difetto certo della funzionalità dell'epitelio conico e delle anse di Henle, senza perciò implicare veramente una maggiore eliminazione di leucoprodotti per le vie renali stesse, le quali invece e per più ragioni si mostrano meno permeabili. Insomma a me pare che la poca durata del passaggio del bleu nelle nefriti parenchimali e stati affini, non può senza difficoltà mettersi in rapporto a maggiore eliminazione di $M\alpha$ e $L\beta$ e $L\gamma$ in una stessa unità di tempo, bensì ad un vero difetto. Ciò peraltro è comprovato ancora meglio dal comportarsi dell'ioduro di potassio. Nessun medicamento potrebbe essere meglio di questo diffusibile attraverso le pareti vasali, nè meglio utilizzato dagli elementi specifici ghiandolari, e pure esso non passa attraverso il parenchima renale nelle nefriti parenchimali, e passava solo per brevissimo tempo nel caso di diabete insipido con inusite. La sproporzione poi tra la durata dell'ioduro nella saliva e la durata di esso nel diabete è stata straordinaria, mentre è provato dalle ricerche del Simonelli che l'eliminazione dell'ioduro per le urine, dura in condizioni normali circa quanto l'eliminazione dell'ioduro nella saliva.

Nei casi di nefrite il passaggio dell'ioduro nell'urina è mancato alla forma abituale, anche quando ho aumentato la dose da 0.10 a 0.50 ad 1 grammo.

Il comportarsi della florizina offre ancora considerazioni non poche. Ma prima di vagliarli, mi pare bene riassumere i dati essenziali acquisiti sullo studio della funzionalità renale in rapporto all'eliminazione dello zucchero in generale e glicosuria florizinica in particolare.

Si sa che l'iniezione ipodermica di florizina 0. 005 determina negli individui sani una glicosuria di 2 gr. e mezzo per lo spazio di 2-3 ore, la quale manca interamente o si effettua diversamente negli ammalati di nefrite o a rene alterato (ACHARD - DELAMARE). Tuttavia il suo meccanismo intimo di azione a noi è ignoto. Sappiamo pertanto che analogamente a ciò, nel diabete pancreatico l'eliminazione dello zucchero è soppressa variamente, secondo le diverse alterazioni renali sperimentali o naturali (DE DOMINICIS (1), SCHÜPFER) (2). Viceversa ci è noto che speciali medicamenti (caffeina, diuretina, natrobenzoato di caffeina) determinano eliminazione di zucchero più facilmente nelle malattie renali ed epatiche che in altre, e l'eliminazione non è proporzionale alla quantità di zucchero introdotto (JACOBI (3), KLEMPERER (4), RICHTER (5), e GOBBI (6).

Il rene è deputato nella glicosuria alimentare a liberare l'organismo dell'eccesso di zucchero (modificate nel sangue le proporzioni normali) insino a quando non intervengano nuovi elementi di equilibrio; ma esso non si comporta egualmente negli stati suoi fisiologici e patologici.

Nei miei tre casi in cui la florizina fu sperimentata si ebbero questi risultati: nell'infermo di malaria al primo tempo assenza completa di reazione, ed in secondo tempo reazione a considerarsi quasi normale. Nell'infermo di nefrite mista (Di Napoli) assenza di reazione. Nel diabete insipido diminuzione di reazione per la quantità di 0. 0037 e per la durata di 15'.

Ora è bene tener conto che nel 1° caso, al primo esame, coll'anaglicosuria florizinica vi era tempo breve di passaggio pel bleu e $L\gamma$ e difetto maggiore pel cromogeno $L\beta$.

Che nel 2° caso di nefrite mista coll'assenza della reazione v'era (nel tempo più prossimo all'esame) prolungato passaggio di $M\alpha$ (5 giorni), assenza completa di $L\gamma$, apparizione brevissima di $L\beta$; assenza completa del passaggio dell'ioduro di potassio.

Che nel 1° caso di diabete insipido si ebbe col difetto di reazione della florizina, pel tempo (15') e quantità (0. 0037); breve passaggio di $M\alpha$, $L\gamma$, $L\beta$; breve passaggio dell'ioduro, un'ora.

I quali fatti danno luogo a molteplici considerazioni, prima tra tutte questa che la funzionalità renale diventa sempre più complessa di quanto finora fosse stato immaginato e che le dissociazioni della sua attività sono molteplici, ciò che peraltro già risultava da diverse prove.

E per ciò diventa sempre più evidente essere grandemente difficile scindere in tanta complessità quanta parte sia devoluta alla filtrazione renale e quanta parte sia devoluta all'attività differenziata degli epitelii conici e canaliculari.

---

(1) DE DOMINICIS. *Esperimenti intorno alla glicosuria e al diabete, dietro la estirpazione del pancreas.* Estratto dagli atti della R. Accadamia medico-chirurgica di Napoli. Anno LII, 1898, pag. 20.

(2) SCHÜPFER. *L'albuminuria nel diabete ed il diabete renale.* Il Policlinico, vol. VII-M, fasc. 1-2, 1900, gennaio-febbraio.

(3) JACOBI. Arch. für exp. Path. und Pharm. Bd. 35.

(4) KLEMPERER. Berl. klinische Woch, 1896.

(5) RICHTER. Zeitsch. für klinische Medic. Bd. 35.

(6) GOBBI. *La glicosuria da diuretina.* Il Policlinico, 1900, 1° marzo.

Tuttavia per quanto ci è noto dalle ricerche di Heidenhain la funzionalità renale, come già si è detto, verrebbe espletata distintamente in due campi e modi nei reni: eliminazione della parte acquea che si compie attraverso i glomeruli, eliminazione delle sostanze fisse che si compie attraverso i tubuli contorti di 1° e 2° ordine e le anse ascendenti di Henle. Così l'eliminazione dello zucchero nel diabete pancreatico, il passaggio dello zucchero nel diabete da diuretina, la reazione elettiva della florizina ed il passaggio dell'ioduro si compirebbe e determinerebbe, secondo un'opinione concorde, in questo secondo campo. Ciò che rende veramente sorprendenti ed inesplicabili le dissociazioni elettive quivi possibili e rende l'epitelio renale uno degli elementi dell'organismo maggiormente e complessamente differenziato.

Ed è veramente difficile spiegarsi perchè in una forma di nefrite lo zucchero del diabete da diuretina facilmente passa; lo zucchero del diabete alimentare diminuisce; lo zucchero da diabete pancreatico non passa; lo zucchero del diabete da florizina non passa o non si produce; e perchè contemporaneamente passa $M\alpha$, e non passa $L\beta$, o passa questo se non passa $L\gamma$, e perchè manca il ioduro.

Per giungere a siffatto intricato complesso di dati positivi, molteplici sono stati gli esperimenti e non poche le ipotesi per spiegarli, tuttavia la luce non è stata ancora fatta sul meccanismo intimo di azione di questi diversi stati. E volere dalle conoscenze attuali trarre delle illazioni sulle possibili intime modificazioni di tali differenti stati sarebbe come vagare nel campo della fantasia.

Ad esempio nel caso di diabete insipido la grande eliminazione di liquido importa modificazione dell'apparecchio glomerulare e le modalità di passaggio del bleu, col difetto dell'eliminazione di zucchero, indicano un'alterazione nella funzionalità dei tubi contorti di I e II ordine e branca ascendente dell'ansa di Henle In che consista poi quest'alterazione è impossibile poter dire. Il suo comportarsi è pertanto analogo ai casi di nefrite interstiziale. La condizione anatomica relativa, per quanto si sa, manca. Assai probabilmente la natura del disturbo deve essere nervosa tenuto conto dell'anestesia congiuntivale e della sclerotica, oltre che del fenomeno di Romberg, ma per quale meccanismo tale influenza viene esercitata, è impossibile potere arrischiare dippiù con qualche verosimiglianza.

Un fatto è positivo, cioè la grande partecipazione del rene nella disturbata funzione del diabete insipido diffusa a tutto l'organo, sia l'interessamento suo primitivo o secondario.

Nei casi di malaria il parallelismo tra il comportarsi del bleu coi suoi derivati e la reazione della florizina è analogo. Ed è a ritenersi anche qui una profonda modificazione della funzione degli elementi speciali dei canalicoli contorti e anse di Henle.

La natura del disturbo anche qui dovrebbe essere d'indole nervosa. Una delle espressioni della neuroparalisi vasomotoria, che colpisce i differenti organi: milza, fegato, cuore. L'assenza di concomitanti prodotti anatomici e chimici nell'urina dovrebbe fare allontanare il sospetto di un disturbo anatomico dell'organo stesso.

Nel caso di nefrite mista la lesione del parenchima dei tubuli contorti e anse è indicata dall'anaglicosuria florizinica, coll'assenza di Lγ, la grande diminuzione di Lβ; viceversa non s'intende perchè il prolungato passaggio di Mα.

Pure comunque sia manchevole l'interpretazione dei fenomeni rilevati, e senza voler fare nuovi confronti con altri stati di glicosuria, si può affermare che i dati positivi acquisiti in questi ultimi anni circa la funzionalità renale sono veramente preziosi e affidano per una più chiara intelligenza di essi nel futuro.

Egli è pertanto evidente che per rendersi esatto conto della funzionalità renale tutti i diversi mezzi tentati debbono essere provati per una ricerca completa in ogni singolo caso, il che di certo non è comodo nella pratica. Egli è ancora evidente che il primo mezzo a essere sperimentato è quello dell'ioduro di potassio; perchè il più semplice, il più sbrigativo, il più sensibile, il più comparativo. In ciò i miei esperimenti si accordano pienamente con quelli del SIMONELLI (1) fatti nella 1ª Clinica dell'Università di Napoli. Risulta dagli esperimenti comparativi miei che il ioduro è sensibile quanto la florizina. E posso aggiungere che dagli esperimenti comparativi miei alla dose di 0. 10 il joduro di potassio è di reazione delicatissima. Nel diabete insipido (n. 1) il passaggio dell'joduro è durato solo un'ora intera e poi è ricomparso in traccie a sbalzi nell'ora successiva, mentre che nella saliva è durato 28 ore: frattanto nelle due prime ore dell'esperimento sono stati emessi 1736 cmc. di urina, il che non può essere addebitato a difetto di filtrazione. Analogamente la glicosuria florizinica durò solo 15 minuti, se il cominciamento deve considerarsi dalla prima emissione di urina e l'entità sua fu di soli 0. 0037, cifra assai al disotto della normale, sopratutto in un bambino.

Siffatta analogia di comportamento tra il joduro e la glicosuria florizinica si ripetette nel caso di nefrite mista n. 3 dove si ebbe assenza di passaggio di joduro e assenza di glicosuria florizinica.

La signora Sann...., di anni 55, maritata, francese, inferma da circa 30 anni di diabete mellito, mi chiamò in consultazione il 13 novembre 1899.

Era donna di media statura, ma grandemente sciupata nelle forze, nel fisico tutto. Emaciata, soffriva di tosse con espettorato abbondante e prurigo intenso diffuso, generalizzato e localizzato maggiormente nelle parti pudende. Col prurigo soffriva insonnia ostinata ed eruzione cutanea di acne. Ella era reduce da Vichy ove era stata qualche settimana, ma non avendo ritrovato alcun giovamento avea preferito ritornare in Cairo.

Fatto fare l'esame dell'urina dal dott. POTZULO si ebbe il seguente risultato:

Urina 2200 cc., reazione acida, aspetto limpido, densità *1024*.

Glucosio 36. 62 per litro, 80. 56 nelle 24 ore, urea 11. 13 ‰, 24. 48 nelle 24 ore. Normali gli urati, l'acido urico, gli altri principii fisiologici dell'urina. Al microscopio cellule delle vie basse genito-urinarie. Niente cilindri renali. Somaticamente oltre le note del prurigo e le note di una bronchite diffusa nulla di speciale.

Fu sottoposta alla dieta azotata, stretta, *carne*, *uova* e *pesce*, al bagno tiepido due volte al giorno e all'uso di estratto fluido di sizicio-jabulanum, 2 cucchiarini per giorno e in 2 volte, oltre bromuro di zinco o arsenicato di chinino (forma pillolare).

L'inferma ripigliò rapidamente.

---

(1) SIMONELLI. *Nuovo metodo di esame sulla permeabilità renale.* Estratto dalla Nuova Rivista clinica-terapeutica, anno II, n. 10.

Il prurigo cessò e così l'insonnia, la tosse e la debolezza generale.

Qui appresso riassumo in una sola tabella i dati dell'esame dell'urina fatto a diverse riprese. Posso dire che l'inferma migliorò di tanto nei disturbi funzionali che dal 5 gennaio non fu più ripetuto alcun esame e da me non fu più vista insino al 6 giugno.

A quest'epoca ella era inferma. Suo marito avea sofferto di un'angina catarrale con lievi afte, e l'avea contagiata. Io l'esaminai al 3° giorno delle sue sofferenze, avea modica febbre, grande dolorabilità alla gola, non poteva deglutire, grandi dolori alla nuca, non poteva muovere il capo.

Il collo a sinistra era notevolissimamente tumefatto con tumefazione delle glandole parotide e sottomascellare. Notevolissima infiltrazione del connettivo sottocutaneo di tutta la nuca.

Rossore delle fauci e tumefazione notevole delle tonsille.

L'esame dell'urina rilevò aumento rilevante del glucosio 91. 30 nelle 24 ore, e diminuzione dell'urea 13. 66 nelle 24 ore.

Instituii subito una cura antisettica della bocca: pennellazioni di ittiolo 1 : 20 alle fauci, lavaggi di resorcina 1 °/₀. Compresse esterne all'acetato di piombo 1 °/₀. Chinino internamente. Alimentazione di *latte, brodo, uova*. Wisky e soda.

L'inferma migliorò notevolmente; l'infiltrazione del connettivo sottocutaneo disparve; l'infiltrazione delle glandole diminuì fino a sparire; la dolorabilità faringea coi fatti obbiettivi si dileguò, non ebbe più febbre, e finalmente i movimenti del capo erano del tutto ripristinati. Dippiù lo zucchero era di botto ridisceso a 69. 58 e l'albumina a 0. 42 nelle 24 ore.

Malgrado ciò l'inferma continuava ad avere una certa agitazione con polidipsia e una frequenza nell'urinare. La frequenza nell'urinare divenne presto un vero spasmo, con le note di un'iscuria paradossa. Esaminato l'addome si riscontrò dilatazione della vescica da raggiungere quasi l'ombelico. Sondata uscirono circa due litri di liquido. Malgrado ciò e il sondage abituale di due volte al giorno, e le condizioni dell'alvo tenuto pervio mercè purganti salini o calomelano, l'inferma era sempre più prostrata, e apparvero i primi indizi di un certo sopore accompagnato da qualche idea delirante.

Riesaminata l'urina il 15 giugno, si constatò aumento eccessivo di glucosio, 114. 27, con aumento di urea 31. 04 e di albumina, oltre che presenza di acetone, assenza di acido ossibutirico ed aumento grandissimo d'indicano.

Subito s'iniziò il trattamento alcalino di 20 gm. al giorno, iniezioni di stricnina 0. 001 e pozione di liquore anisato di ammonio. Il risultato fu insufficiente. L'inferma fu vista insieme al dott. Brossard e al dott. Toller. Tutti constatammo il coma diabetico e assentimmo a fare l'ipodermoclisi di 20 gm. di bicarbonato di soda su 2000 di acqua distillata divisa in 2 volte. L'urina venne divisa in 12 ore. Si fecero 5 iniezioni del volume complessivo di 5000 gm. di acqua con 50 gm. di bicarbonato.

A capo del terzo giorno l'inferma morì.

Nelle ultime ore il glucosio diminuì, l'urea aumentò poi diminuì, il glucosio diminuì, l'acetone costantemente aumentò, l'acido ossibutirico non apparve.

Ecco la tabella degli esami ripetuti fatti dal dott. Potzulo.

Data		Quantità	Densità	Reazione	Albumina		Urea	
Giorno mese e anno	Ore	— cmc.			‰	Totale	‰	Totale
13 XI 1899		2200	1024	acida			11.13	24.48
29 »		2250	1024	id.			9.03	20.31
10 XII »		2100	1023	id.			13.23	27.78
5 I 1900		2000	1020	id.			12.42	24.84
6 VI 1900		2200	1020	acida	1.00	2.20	6.21	13.66
10 »		2375	1018	id.	0.18	0.42	10.51	24.96
15 »		2600	1022	id.	0.38	0.98	11.94	31.04
17 »	12 a.		1020	id.			12.90	
		2100						27.57
			1020	id.			13.37	
18 »		800	1021	id.			11.94	9.55
		800	1020	id.			10.99	8.79
								18.34

Acido urico		Glucosio		Acetonuria		*Osservazioni*
‰	Totale	‰	Totale	‰	Totale	
		36.62	80.56			Alimentazione: Carne, uova.
		36.43	81.96			Dieta: Carne, spinaci, uova, pomi di terra, lattuga, sellari, Sizicii Jabularum 2 cucchiai per giorno.
		29.30	61.53			Dieta: Idem più maiale, pesce, vino leggiero, caffè con saccarina.
		29.20	58.40			Idem.
		41.50	91.30			Angina catarrale – Disinfezioni locali – Chinino.
0.10	0.237	29.30	69.58			Miglioramento generale, costante polidipsia, paralisi vescicale.
		43.95	114.27	+		Clisteri di 1000 gm. di acqua e 20 di bicarbonato. – Dieta mista.
		43.95		0.83		Prime 12 ore: iniezione di 1000 gm. di acqua distillata e 10 gm. di bicarbonato.
			83.83		2.18	
		35.89		1.25		Dieta mista.
		36.63	29.30	1.42	1.13	
		28.08	22.46	2.00	1.60	
			51.76		**2.73**	

Da questi fatti è bene rilevare:

1. Che una forma lievissima di infezione, tale quale un'angina catarrale, può in un diabetico determinare fenomeni gravi d'intossicazione acetonurica, anche quando i fatti sembrano migliorare e dileguare. In questo caso dopo i primi giorni della cura il miglioramento fu generale e il glucosio da 91. 30 nelle 24 ore discese a 69. 58, mentre l'urea da 13. 66 saliva a 24. 96. Innanzi la signora era in eccellenti condizioni relative.

2. In questo caso l'acetonuria è costantemente cresciuta: da una frazione di grammi 0. 83 per cento, essa è aumentata a 1. 25, e progressivamente ogni 12 ore a 1. 42, a 2 grammi.

Questo aumento è accaduto malgrado il trattamento di larga ipodermoclisi 2000 gm. con 20 gm. di bicarbonato di soda. Trattamento riuscito talvolta favorevole in qualche caso del LEPINE, quantunque egli l'usasse per iniezioni endovasali.

3. Come è abituale, la quantità di glucosio è diminuita in proporzione inversa all'aumento dell'acetone, salvo piccole oscillazioni.

4. L'urea dopo un piccolo aumento è leggermente diminuita, pure mantenendosi nel complesso nei limiti della media giornaliera.

5. Infine, come fu notato in un caso del Reale (1), anche qui vi fu una straordinaria eliminazione dell'indicano, senza fatti d'infezione intestinale: ciò che concorrerebbe all'idea che quest'indicanuria provenga da alterato ricambio materiale, come in una più recente nota egli ha cercato dimostrare (2).

---

(1) Lavori del quarto Congresso di medicina interna (ottobre 1891). Editore F. Vallardi. Milano, 1891.

(2) REALE. *Ricerche cliniche sull'indicano e l'acido glicorunico dell'urina.* Estratto dalla nuova Rivista clinico-terapeutica. Anno III, n. 5, 1900, pag. 17.

FINE DEL VOLUME VIII (SEZIONE MEDICA).

Tip. Nazionale di G. Bertero e C. L. TRIMANI, *segr. resp.*

(44)

